Aus der II. Medizinischen Klinik und Poli-Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Schölmerich

Studien zum Vorkommen latent-diabetischer Zustände in diabetisch belasteten Familien und Erfahrungen bei deren Erfassung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans Walther
aus Fürth/Bayern

Mainz 1965

1966

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poli-Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor : Professor Dr. Schölmerich

Studien zum Vorkommen latent-diabetischer Zustände in diabetisch belasteten Familien und Erfahrungen bei deren Erfassung

---

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Hans Walther
aus Fürth / Bayern

Mainz 1965

Dekan :	Professor Dr. Borneff
Referent :	Professor Dr. Knick
Korreferent :	Professor Dr. Schölmerich
mündliche Prüfung :	21. Juli 1966

Inhaltsverzeichnis

Herrn Professor Dr. K N I C K bin ich für die Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Anregungen bei der Durchführung dieser Studien zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. P. S C H Ö L M E R I C H, Direktor der II. Med. Klinik und Poli-Klinik der Universität Mainz sowie Herrn Professor Dr. R. D U E S B E R G, Direktor der I. Med. Klinik und Poli-Klinik der Universität Mainz für die freundliche Unterstützung bei den Vorbereitungen der Untersuchungsaktion sowie Fräulein M. S I M O N (MTA, diabetologisches Labor Prof. Dr. Knick) für alle gewährten Hilfen bei der Einarbeitung in die gestellten Untersuchungsaufgaben.

Dem DEUTSCHEN DIABETIKER-BUND gilt mein Dank für die Erlaubnis, die Beratung und Untersuchung von Zuckerkranken und deren Familienangehörigen auch in seinem Namen vornehmen zu dürfen.

A. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus ist heute bei Klinikern, praktischen Ärzten und Laienbevölkerung mehr im Gespräch als je zuvor.
In erster Linie ist dies auf Grund der enormen Fortschritte der Fall, die durch die Einführung der oralen Antidiabetica der Sulfonylharnstoffreihe in die Therapie des Diabetes mellitus gemacht wurden und die es heute ermöglichen, den schon seit vielen Jahren vorhandenen Wunsch nach einer oralen Diabetes-Therapie bei einem Teil der an Diabetes mellitus Erkrankten zu erfüllen.
Weiterhin haben speziell ausgebaute Methoden der Diabetes-Vorsorge-Untersuchung (Diabetes-Detection-Tests) sowie differenzierte Testverfahren zur Aufdeckung von klinischen Vorstadien des Diabetes mellitus ein allgemeines Interesse erweckt.
Neben diesen therapeutischen haben aber auch sozial-medizinische Probleme in den letzten 2o Jahren wachsende Bedeutung erlangt. Zudem wurde die Öffentlichkeit durch moderne Publikationsmethoden wie Presse, Film und Fernsehen auf die Probleme aufmerksam gemacht, welche den Zuckerkranken selbst, seine Familie und damit auch die Allgemeinheit größerer Bevölkerungsgruppen angehen. Hier sind vor allem Kausalzusammenhangsfragen zwischen Ernährungseinflüssen und Diabetes-mellitus-Manifestation, geographisch-pathologische Erhebungen, Zusammenhänge mit der Konstitutionstypologie sowie Krankheitssyntropien (Fettsucht, Hochdruck, Arteriosklerose) zu nennen.
Bevor auf die eigentliche Thematik der Diabetes-Suche in diabetisch belasteten Familien eingegangen wird, soll zunächst zu einigen aktuellen Fragen Stellung genommen werden, die sich in diesem Zusammenhang ergeben.

B. THEORETISCHER TEIL

1. Diabetes-Häufigkeit in der Bevölkerung

Eines dieser Probleme ist das ständige Ansteigen der Zahl der Diabetiker in allen zivilisierten Ländern der Welt. Es hat sich herausgestellt, daß mit einer wesentlich größeren Diabetes-Manifestations-Quote in der Gesamtbevölkerung gerechnet werden muß, als früher allgemein angenommen wurde. Dies ist besonders durch Reihenuntersuchungen deutlich geworden, die in den letzten Jahren in den U.S.A. von WILKERSON und KRALL (96) sowie in Norddeutschland von SCHLIACK (77) durchgeführt wurden. Die hierbei gewonnenen, im wesentlichen übereinstimmenden Ergebnisse haben eine Diabetes-Morbidität von ca. 1,5% der Bevölkerung nachgewiesen, während früher nur mit etwa 2 - 3‰ gerechnet wurde (24).

Heute wird angenommen, daß in den U.S.A. die Zahl der Diabetes-Fälle sich auf 2.75 Millionen beläuft, davon 1,5 Millionen (= o,9%) bekannt, 1,25 Millionen (= o,75%) latent, während sie in der Bundesrepublik Deutschland etwa 1/2 Million betragen dürfte, wozu noch gleichfalls etwa 1/2 Million an unentdeckten Diabetesfällen kommt (56, 41).

2. Gründe für den Anstieg der Morbidität

Die Gründe dafür, daß die Zahl der an Diabetes mellitus Erkrankten ständig angestiegen ist, daß fernerhin auch mit einem weiteren Anstieg gerechnet werden muß, sind verschiedener Art:

a) Der wesentliche Grund ist einesteils in den Erfolgen der verbesserten Diabetes-Behandlung zu suchen. Durch die moderne Therapie des Diabetes mellitus ist ein

letaler Ausgang der Erkrankung durch ein diabetisches Koma von früher 64% auf unter 1% jetzt gesunken (4o).

b) Aber auch die Prognose für die Lebenserwartung bei nicht-ketotischen Diabetesformen ist wesentlich verbessert. Die Lebenserwartung des Diabetikers hat sich mit der Einführung des Insulin in die Therapie des Diabetes mellitus wesentlich verlängert.

Ein kindlicher Diabetes im Alter von lo Jahren hatte nach JOSLIN (4o) eine Lebenserwartung in den Jahren:

1897 - 1913 von 1.3 Jahren	1926 - 1928 von 31.7 Jahren
1914 - 1922 von 2.6 Jahren	1929 - 1938 von 39.8 Jahren
1923 - 1925 von 14.3 Jahren	1939 - 1947 von 44.2 Jahren

MARKS (zitiert in SCHENCK und MELLINGHOFF, 76) vergleicht die Lebenserwartung von Diabetikern zwischen den Jahren 1926/1928 und 1945/1946 und kommt zu folgenden Daten:

Altersgruppe bis 10 Jahre:	Anstieg von 32 auf 45 weitere Lebensjahre
Altersgruppe bis 30 Jahre:	Anstieg von 28.7 auf 3o.5 weitere Lebensjahre
Altersgruppe bis 50 Jahre:	Anstieg von 13.2 auf 15.9 weitere Lebensjahre

Neuere Daten über die Lebenserwartung von Diabetikern, verglichen mit der der allgemeinen Bevölkerung bringen SCHENCK und MELLINGHOFF (76):

/7

Tabelle 1

Lebenserwartung von Diabetikern, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung

nach SCHENCK-MELLINGHOFF (76)

Alter	Allgemeine Bevölkerung	Summe	Mayo-Klinik männlich	weiblich	Baker-Klinik Summe
-10 Jahre	56.6	37.8	37.4	38.8	31.7
-20 Jahre	47.1	33.6	32.3	35.3	26.5
-30 Jahre	38.6	26.8	25.3	26.6	22.8
-40 Jahre	30.2	21.3	20.1	22.8	18.
-50 Jahre	22.3	15.6	14.9	16.3	13.2
-60 Jahre	15.3	10.5	10.4	10.6	9.2
-70 Jahre	9.5	7.2	7.0	7.3	5.9

Anhand statistischer Unterlagen aus dem Jahre 1956 errechnete FREUDENBERG (21) das durchschnittliche Sterbealter des Diabetikers. Unter Berücksichtigung des Altersaufbaues der als solche bekannten Diabetiker ergibt sich, daß das durchschnittliche Sterbealter der Diabetiker heute um nur ungefähr 4 - 5 Jahre niedriger liegt als das der Gesamtbevölkerung.

c) Die moderne Diabetes-Therapie gestattet, auch während einer Schwangerschaft die Stoffwechsellage der Diabetikerinnen auszugleichen, so daß für sie die Wahrscheinlichkeit, lebensfähige Kinder zur Welt zu bringen, weit größer geworden ist. So sehr diese Entwicklung zu begrüßen ist, so begünstigt sie doch auch die Ausbreitung der Erbanlage, die ja von der Mutter zumindest auf einen Teil der Kinder weitergegeben wird.

d) Die Diabetesmorbidität wird durch eine knappe Ernährung reduziert. Das Großexperiment der beiden Weltkriege 1914/1918 und 1939/1945 sowie der Nachkriegsjahre hat einen drastischen Rückgang der Manifestationshäufigkeit an Diabetes mellitus

/8

gezeigt (76). Das ständige Ansteigen der Diabetes-Erkrankungen in den Jahren nach der Währungsreform dürfte seinen Grund u.a. in den seitdem wesentlich in Richtung zum Luxuskonsum veränderten Ernährungsgewohnheiten haben.

2. Heredofamiliarität des Diabetes mellitus

Bei einer großen Zahl von Zuckerkranken sind in deren Familie keine weiteren Fälle von Diabetes mellitus bekannt. Je sorgfältiger aber die Familienanamnese erhoben wird, umso größer wird der Prozentsatz einer nachgewiesenen Heredofamiliarität. P. WHITE (94), eine Mitarbeiterin von JOSLIN (4o), fand für ein über mehr als 2o Jahre kontrolliertes Teilkollektiv diabetischer Kinder den bisher höchsten Wert von 55%. Die Angaben der meisten Autoren liegen zwischen 2o% und 3o% heredofamiliärer Belastung (22). GÜNTHER (25) konnte bei 1o.ooo Patienten in 27,9% der Fälle weitere Erkrankungen an Diabetes mellitus in der Familie feststellen. - Wenn auch seit UMBER (88) kein Zweifel mehr daran besteht, daß auch ohne nachweisbare Heredofamiliarität der Diabetes mellitus auf der Grundlage einer ererbten Anlage entsteht, hält der rumänische Diabetologe PAVEL (6o, 61) an der Auffassung fest, daß der große Teil derjenigen Diabetesfälle, für welche sich keine Heredofamiliarität nachweisen läßt, erworbenen Ursprunges sei, wobei Pankreasläsionen und der Mumps-Pankreatitis eine besondere Bedeutung zugeschrieben wird. - Auch andere exogene Faktoren wurden für die Entstehung eines Diabetes mellitus in Fällen verantwortlich gemacht, in denen eine Heredofamiliarität nicht ersichtlich war. Ein solcher exogener Diabetes mellitus dürfte aber klinisch äußerst selten sein (3, 32). Es gilt heute für in hohem Maße wahrscheinlich, daß - von seltenen Ausnahmen abgesehen - alle Fälle von Diabetes mellitus auf dem Boden einer vererbten Anlage entstehen (35, 49).

/9

4. Erbanlage des Diabetes mellitus

Die Frage, ob es eine einheitliche Erbanlage für den Diabetes mellitus gibt oder ob mit mehreren genetisch differenten Formen des Diabetes mellitus gerechnet werden muß, wird aus der Sicht des Klinikers dahingehend beantwortet, daß das Vorhandensein klinisch unterschiedlicher Diabetes-mellitus-Formen den Verdacht nahelegt, diese müßten auch genetisch different sein (84, 64). Die Annahme eines intermediären Erbganges wäre als Erklärung der Erbanlage möglich. So glauben HARRIS (31) und GRUNNET (23), für den Insulinmangel-Diabetes des Jugendlichen Homozygotie und für den Altersdiabetes Heterozygotie annehmen zu können. Nach Ansicht von GÜNTHER (26) und nach kritischen Bemerkungen von SCHADE (74) konnte diese Hypothese aber nicht bestätigt werden. Die Frage, ob sich Homozygote von heterozygoten Trägern der Diabetes-mellitus-Anlage unterscheiden lassen, muß somit noch offen bleiben.

GÜNTHER (26) nimmt eine genetische Einheitlichkeit an, ohne diese aber beweisen zu können. Er glaubt an eine Homogenie und an die Wahrscheinlichkeit, daß zusätzliche Erbfaktoren (sogenannte Modifikationsgene) das Erscheinungsbild und den Verlauf der Erkrankung an Diabetes mellitus wesentlich mitbestimmen.

5. Erbmodus bei Diabetes mellitus

Auch hinsichtlich der Einzelheiten des Erbmodus besteht noch Unsicherheit. Dies überrascht nicht, wenn die Umstände betrachtet werden, welche die Aufklärung des Erbganges erschweren:

a) Die Penetranz, d.h. die Manifestationsrate im allgemeinen Sinn bzw. die Durchschlagkraft der Erbanlage im besonderen, ist beim Diabetes mellitus gering, worauf später noch eingegangen wird.

b) Es gibt bis heute noch keine zuverlässige Untersuchungsmethode, mit der noch nicht manifeste Anlageträger absolut sicher erkannt werden können. Auch davon wird noch die Rede sein.

c) Durch die durchschnittlich niedrige Nachkommenzahl der Diabetiker wird die Diabetes-Forschung erschwert.

d) Tierversuche können zur Klärung des Erbmodus beim Diabetes mellitus nur mit allergrößten Vorbehalten herangezogen werden.

Von der Mehrzahl der Forscher, besonders HANHART (36), WHITE und PINCUS (95), STEINBERG und WILDER (82) wurde bisher ein rezessiver Erbgang angenommen. Verschiedentlich wurde auch die Ansicht vertreten, daß eine dominante Vererbung der Diabetes-mellitus-Anlage wahrscheinlich sei, so von WEITZ (93), v.VERSCHUER (92), PENROSE und WATSON (62), LEVIT und PESSIKOVA (48) und KRIES (44). Auch ein intermediärer Erbgang ist von HARRIS (31) und von GUNNET (23) vermutet worden. Die Uneinheitlichkeit hinsichtlich der Frage der Erbanlage und die daraus resultierende verschiedene Betrachtungsweise des Erbganges haben dazu geführt, daß schließlich von LEMSER (47), HANHART (37) und von PANNHORST (59) die Vermutung vertreten wurde, die Zuckerkrankheit werde in manchen Sippen dominant und in anderen rezessiv vererbt.

BAUER (44) unterscheidet bei seinen Betrachtungen über den Vererbungsmodus des Diabetes mellitus zwischen dem konstitutionellen und dem symptomatischen Diabetes mellitus. Letzteren sieht er als eine Störung der Blutzuckerhomöostase an, die zur Symptomatologie einer bestimmten Organerkrankung (Pankreas, Nebenniere, Hypophyse, Schilddrüse, Nervensystem) gehört. Beim

konstitutionellen Diabetes mellitus besteht eine genetisch bedingte Störung der Blutzuckerhomöostase ohne Anzeichen einer bestimmten Organerkrankung.
So wie andere komplexe homöostatische Systeme (Blutdruck, Körpergewicht) gehört die Blutzuckerhomöostase in die Kategorie der polygenen quantitativen Variabilitäten, die einer Mendel'schen Analyse - dominant oder rezessiv - nicht zugänglich ist.

Auf Grund sehr umfangreicher Untersuchungen kommt GÜNTHER (26) zu dem Ergebnis, daß es nicht immer gelingt, den Erbgang bei Diabetes mellitus als rezessiv oder dominant zu bezeichnen. Diese beiden Begriffe limitieren nur die beiden extremen Modalitäten, zwischen denen es zahlreiche Zwischenmöglichkeiten gibt, die von "starker Dominanz" über "schwache Dominanz", "intermediären Erbgang" und "schwache Rezessivität" bis zur "starken Rezessivität" reichen.
TIMOFEEF-RESSOVSKY (86) weist darauf hin, daß der Grad der Dominanz in sehr vielen Fällen sowohl durch äußere Bedingungen als auch durch die Mitwirkung von "Modifikations-Genen" mehr oder weniger stark beeinflußt werden kann. Gerade beim Diabetes mellitus trifft dies in besonderem Maße zu, wie GÜNTHER (27) an mehreren Beispielen demonstriert hat.

6. Manifestationsursachen für die verschiedenen Formen der Zuckerkrankheit

Es wurde bereits festgestellt, daß fast ausnahmslos das Vorhandensein einer erblichen Veranlagung zur Erkrankung an Diabetes mellitus nötig ist. Nicht jeder, der eine derartige Veranlagung hat, erkrankt manifest. Ob und wann bei einem Anlageträger die Zuckerkrankheit zum Ausbruch kommt, hängt wesentlich von Umweltfaktoren ab. Es soll hier kurz darauf

eingegangen werden, welche Faktoren maßgeblich an einer Manifestation des Diabetes mellitus beteiligt sind.

Ein wesentlicher Teil der manifestationsfördernden Faktoren besteht in zivilisatorischen Umwelt-Einflüssen, weshalb der Diabetes mellitus auch als Zivilisationskrankheit bezeichnet wird. Besonders KATSCH (42) hat auf die Zusammenhänge zwischen Zivilisationsschäden und Diabetes-mellitus-Erkrankung hingewiesen.

Das Ausmaß der krankheitsauslösenden Bedeutung und der Wirkungsmechanismus dieser auslösenden Faktoren ist nicht nur von theoretischer Bedeutung, sondern spielt bei der Beratung der Angehörigen von Diabetikern, bei der Diabetes-Prophylaxe und vor allem bei der Begutachtung von Zuckerkranken eine wichtige praktische Rolle. Diese Problematik wird illustriert durch den über Jahrzehnte andauernden Streit um den "traumatischen Diabetes". Völlige Ablehnung desselben durch UMBER (87) und Anerkennung einer alleinigen krankheitserregenden Bedeutung durch VEIL und STURM (9o) stehen sich entgegen. Eine zusammenfassende Darstellung der Zusammenhänge zwischen Trauma und Diabetes wurde von VELDE (9o) sowie JAHNKE und OBERDISSE (39) gegeben.

GÜNTHER (28) hat ein Krankengut von 1o.ooo Diabetikern bearbeitet und in jedem Einzelfall nach manifestationsfördernden bzw. -auslösenden Faktoren geforscht. Er kam zu den in der Tabelle 2 zusammengestellten Ergebnissen, stellte eingehende Betrachtungen und Bewertungen dieser Resultate an und kam zu folgender Zusammenfassung:
Bei 6o% der Diabetiker konnte keine erkennbare Manifestationsursache eruiert werden. Diese Zahl ist überraschend hoch, selbst dann, wenn berücksichtigt wird, daß bei einer derartigen Erfassung die langjährigen Einwirkungen der im Vordergrund stehenden diabetoge-

nen zivilisatorischen Einflüsse wie Luxusernährung, Bewegungsarmut, milieubedingte und berufliche Einflüsse, nicht genügend erfaßt werden konnten.

Die sehr verschiedenartigen exogenen Momente, welche als diabetes-auslösende Faktoren in Frage kommen und bei ca. 40% der Diabetiker geklärt werden konnten, lassen sich hinsichtlich ihres pathogenetischen Mechanismus auf wenige Wege begrenzen:

a) unmittelbare Schädigung oder funktionelle Überforderung des Pankreas

b) Zwischenhirnläsionen

c) neurohormonale Umstellungsphasen und Stress durch Infektbelastung o.a.

Unter Stress verstehen wir in diesem Zusammenhang nach SELYE (79) den Sammelbegriff für die durch verschiedenartige Reizeinwirkungen hervorgerufenen reaktiven Veränderungen der Nebennieren und ihre klinischen Folgeerscheinungen.

Tabelle 2

Manifestationsauslösende bzw. -fördernde Faktoren

bei 1o.ooo untersuchten Diabetikern (nach O. GÜNTHER, 28)

Manifestationsursache	Patientenzahl	Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der verwertbaren Fälle	Darunter manifest-auslösender Einfluß besonders deutlich
Körperliche Traumen	3o5	= 3,6 %	1o2
Psychische Traumen	418	= 4,9 %	63
Infektionskrankheiten	555	= 6,5 %	69
Oberbaucherkrankungen	378	= 4,4 %	57
Überernährung	7o	= o,8 %	1
Unterernährung	61	= o,7 %	4
Wiederauffütterung nach Unterernährung	53	= o,6 %	5
Körperliche Überforderung	165	= 1,9 %	9
Chemische und physikalische Traumen	49	= o,6 %	3
Sonstige exogene Manifestationsursachen	77	= o,9 %	13
Exogene Manifestationsursachen insgesamt	2131	= 24,9 %	316
Endogene Dysregulationen	5o5	= 5,9 %	78
Pubertät und Klimakterium	827	= 9,8 %	36
Manifestation im Jugend- und Greisenalter	1666	= 19,4 %	-
Keine erkennbare Manifestationsursache	3427	= 4o,1 %	
Verwertbare Fälle insgesamt	8556	= 1oo %	
Fragliche Fälle	1444		
Gesamtkrankengut	1oooo		

7. Verbreitung der ABO-Blutgruppen beim Diabetes mellitus

Diese Frage war für die Diabetesforschung schon immer von Interesse. Den Untersuchungen neueren Datums ist eindeutig zu entnehmen, daß kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der ABO-Blutgruppen bei den an Diabetes mellitus erkrankten Personen gefunden werden konnte.

So berichten ANDERSEN und LAURITZEN (1) über die Prüfung eines Kollektivs von 992 Diabetikern in Dänemark. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe überwog bei den männlichen Diabetikern signifikant die Blutgruppe 0. Bei den diabetischen Frauen kam die Blutgruppe 0 zwar auch häufiger vor, der Unterschied gegenüber gesunden Vergleichspersonen war aber nicht signifikant. Die Verteilung von Personen mit positivem und negativem Rh-Faktor ergab weder bei den Frauen noch bei den Männern einen signifikanten Unterschied. In der Verteilung der einzelnen Blutgruppen des ABO-Systems auf die an Diabetes mellitus erkrankten Personen zeigten sich keinerlei Regelmäßigkeiten.

In England wurden von MACAFEE (5o) 865 Diabetiker mit 11 327 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der ABO-Blutgruppen.

Auch MÄHR (51) konnte bei seinen Untersuchungen bei 13oo Diabetikern unter der Wiener Bevölkerung keine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen den an Diabetes mellitus erkrankten Personen und der Verteilung der ABO-Blutgruppen finden.

8. Antizipationsthese der Vererbung des Diabetes mellitus

In diesem Zusammenhang dürfte auch die von WOODYATT und SPETZ (97) aufgestellte Hypothese der Antizipation von Interesse sein. Sie beruht auf der Beobachtung, daß sich die diabetische Erbanlage in jeder folgenden Generation etwas früher zu manifestieren scheint. Während z.B. ein Großvater erst im höheren Alter von Diabetes mellitus befallen wurde, erfolgte die Diabetes-Manifestation bei seinen Kindern bereits im mittleren Lebensalter, bei deren Kindern wiederum bereits in der Kindheit oder Jugend. Da aber eine frühe Manifestation eine ungünstige Prognose hat, wird angenommen, daß in früheren Jahren, als die Therapie vor allem des jugendlichen Diabetes mellitus weniger aussichtsreich war, diese jugendlichen Diabetiker frühzeitig starben, keine Kinder hinterließen und sich so der Diabetes mellitus bis zu einem gewissen Grade selbst ausmerzte. Heute ist die klinische Verlaufsprognose sowie die Lebenserwartung für den jugendlichen Diabetiker wesentlich günstiger. Theoretisch kann jedoch die Antizipation so weit gehen, daß sich eine diabetische oder prädiabetische Situation während der intrauterinen Phase des betroffenen Kindes auswirkt, eine Totgeburt zur Folge hat und damit eine Unterbrechung des Vererbungsganges eintritt. - Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Hypothese nicht bewiesen und nicht allgemein anerkannt ist. Auf diese erbbiologischen Zusammenhänge kommen wir bei der Besprechung des Begriffes der prädiabetischen Phase noch einmal zurück.

9. Erkrankungsrisiko und Erbprognose des Diabetes mellitus

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß es bis heute noch keine exakten Untersuchungsmethoden gibt, mit denen noch nicht manifest erkrankte Anlageträger sicher

erkannt werden können. Wenn weiterhin die Probleme der Heredofamiliarität, des Erbmodus, des Erbganges und der Manifestationsursachen, von denen bereits die Rede war, in Betracht gezogen werden, dann wird verständlich, wie schwer es ist, Aussagen über die Manifestationsrate bzw. über das Erkrankungsrisiko für die nächsten Verwandten von Diabetikern zu machen. Die bisher von STEINER (83), HANHART (38) und von STEINBERG (81) gemachten diesbezüglichen Angaben werden aus verschiedenen Gründen (ungenügende Alterskorrekturen, Annahme eines rezessiven Erbganges) von GÜNTHER (29) sehr bezweifelt. Obwohl sich GÜNTHER darüber im klaren war, daß derartige Untersuchungen bei kleiner Patientenzahl wenig Erfolgsaussichten haben, hat er den Versuch unternommen, bei einem Gesamtkrankengut von 10.000 Diabetikern zu neuen Ergebnissen zu gelangen (30). Aus den erstellten Tabellen und kritischer Betrachtung derselben geht klar hervor, daß es nicht absolut möglich ist, eine definitive Aussage darüber zu machen, welche Verwandten eines Zuckerkranken tatsächlich an Diabetes mellitus erkranken werden.

Auch CLARKE (10) kommt nach einer eingehenden Betrachtung der am meisten diskutierten Ansichten über den Vererbungsmodus zu dem Ergebnis, daß vieles sowohl für die Annahme eines rezessiven als auch eines multifaktoriellen Erbganges zu sprechen scheint, daß aber bis heute keine der beiden Theorien bewiesen ist. Er stellt ferner fest, daß die Genetik derzeit keine verbindliche Angabe über die Neigung irgendeines Einzelindividuums, an Diabetes mellitus zu erkranken, machen kann.

Dagegen ermutigt die Annahme einer Homozygotie und eines rezessiven Erbganges POST (71) dazu, bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen Schätzungen über die Frequenz des Hauptgens vorzunehmen und genetische Prognosen zu stellen.

Auch OBERDISSE (58) taxiert das prospektive Erkrankungsrisiko. Die Frage nach der Diabeteshäufigkeit bei Kindern gesunder Ehepartner mit je einem an Diabetes mellitus manifest erkranktem Geschwister beantwortet er folgendermaßen: "Bei der Belastung aus beiden Familien muß auch bei der Annahme eines anderen als des rezessiven Erbganges damit gerechnet werden, daß ein Teil der Kinder diabetisch wird. Vom eugenischen Standpunkt kann man einer solchen Ehe nicht zustimmen. Zumindest muß eine Beschränkung der Kinderzahl gefordert werden". OBERDISSE geht dabei von folgenden Erkenntnissen aus:

a) Der Erbgang des Diabetes mellitus ist auch heute noch nicht sicher geklärt. Es besteht aber überwiegend die Ansicht, daß diese Erkrankung durch ein homozygotes rezessives Gen verursacht wird. Die Berechnung der Erkrankungshäufigkeit nach dem rezessiven Erbgang gibt Anhaltspunkte für die Erbprognostik (24).

b) Es wird angenommen, daß die Genhäufigkeit in der Bevölkerung etwa 22% beträgt und etwa 5% der Bevölkerung genetisch zum Diabetes neigt (82).

c) Das Risiko, die diabetische Anlage zu besitzen, schwankt zwischen 2o bis 8o% (81).

Die Frage des Erkrankungsrisikos und die damit in unmittelbarem Zusammenhang stehende Frage der Erbprognostik ist also auf Schätzungen angewiesen, die sehr schwierig sind und für den einzelnen Fall jeweils speziell diskutiert werden müssen. Aus den bisherigen Ausführungen ist ferner die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die Nachkommen eines manifesten Diabetikers an Diabetes mellitus erkranken können, auch wenn dieser mit einem erbgesunden Partner verheiratet ist oder wenn sich anamnestisch keine Heredofamiliarität nachweisen läßt.

Die bisherigen Ausführungen haben deutlich zu machen versucht, welche Faktoren in Betracht zu ziehen sind, wenn eine Aussage darüber gemacht werden soll, ob, wann und wodurch Angehörige von Zuckerkranken an Diabetes mellitus erkranken können oder nicht.

Das ständige Ansteigen der Morbidität an Diabetes mellitus ist zu einem aktuellen Problem für die Angehörigen von Diabetikern und für die Allgemeinheit geworden. Die Forderung nach einer möglichst frühzeitigen Erkennung der eventuell vorhandenen Erbanlage, die Erfassung von Prädiabetikern und latent an Diabetes mellitus erkrankten Personen wird somit dringlicher.

Die folgenden Ausführungen über die verschiedenen Diabetesstadien, "Prädiabetes" und die Verbreitung latent diabetischer Zustände in diabetisch belasteten Familien sollen dazu beitragen, im Zusammenhang mit den bisher dargelegten Erkenntnissen über die Heredofamiliarität, die Erbanlage, die Erbfolge, die Manifestationsursachen, die Antizipation sowie das Erkrankungsrisiko und die Erbprognostik Grundlagen aufzuzeigen, auf denen weitere sozialmedizinische Maßnahmen aufgebaut werden können, wie z.B. eine umfassende Diabetesvorsorge an größeren Bevölkerungsgruppen.

Eine solche Diabetes-Vorsorge-Aktion soll schließlich am Beispiel unserer eigenen Studien zum Vorkommen latent-diabetischer Zustände in diabetisch belasteten Familien detailliert und ihre Organisation sowie technische Durchführung und Effektivität erläutert werden.

/2o

lo. Verlaufsphasen des Diabetes mellitus. Der Status praediabeticus. Die Bedeutung der Belastungsversuche.

Die Entstehung einer manifesten Erkrankung an Diabetes mellitus spielt sich in über das gesamte Leben ausgedehnten, unterschiedlichen Phasen ab:

Prädiabetes

Latenter Diabetes

Manifeste Erkrankung an Diabetes mellitus.

Die Definition und Abgrenzung der beiden erstgenannten Begriffe brachten Unklarheiten mit sich, bis eine allgemeine Verständigung hierüber erreicht wurde, welche von FAJANS und CONN (2o) auf dem Kongress der International Diabetes Federation 1961 (Genf) im Anschluß an die Einführung des Begriffes Prädiabetes durch JACKSON vorgeschlagen wurde:

Prädiabetes ist das Stadium der Zuckerkrankheit, welches mit der Geburt des genetisch determinierten Individuums beginnt und bis zum biochemisch erfassbaren latenten Diabetes mellitus reicht. Es kann nicht bewiesen, sondern auf Grund verschiedener klinischer Anzeichen lediglich vermutet werden, wenn eine erbliche Belastung sowie Blutzuckerkurven vorliegen und speziell bei Frauen wiederholte Aborte, Totgeburten oder Riesenkinder bekannt geworden sind.

Ein latenter Diabetes zeigt noch keine Anzeichen einer manifesten Erkrankung, ist aber durch Belastungsproben anhand typischer Blutzuckerkurven nachweisbar.

MEHNERT (53) hat versucht, Symptome und Befunde zusammenzustellen, die eine Abgrenzung der einzelnen Verlaufsphasen des Diabetes mellitus erlauben (Tabelle 3):

Nachdem sich in der Praxis gezeigt hatte, daß ein Prädiabetes nur in Ausnahmefällen diagnostiziert, meist aber nur vermutet werden kann, wurde vor allem mit Hilfe verschiedener Provokationstests versucht, ein "prädiabetisches Blutzuckerverhalten" aufzudecken. FAJANS und CONN (19) haben erstmalig darauf hingewiesen, daß durch Belastungsproben eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels nur dann aufgedeckt werden kann, wenn sie subklinisch latent vorhanden ist. Eine erblich bedingte Krankheitsbereitschaft kann zunächst nicht objektiviert werden.

Nach reinen Glukose-Belastungs- und Glukose-Doppelbelastungs-Versuchen (nach STAUB-TRAUGOTT) wurden Belastungsversuche mit dem Cortison-Glukose-Toleranztest (19) und 1956/58, ausgehend von den Untersuchungen von UNGER und MADISON (69) und von PFEIFFER (63) durch intravenöse Belastung mit Carbutamid sowie Tolbutamid durchgeführt.

Vergleichende Glukose-, Cortison-Glukose-Belastungen und intravenöse Tolbutamid-Tests wurden von zahlreichen Autoren durchgeführt (HÜTER und BLANK, 33 u.a.). Eine umfassende Darstellung gaben OBERDISSE, BLANK und HÜTER (57). Sie kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

a) Der auf Prädiabetes suspekte Personenkreis ließ sich im Vergleich zum Normalkollektiv sowohl mit der Glukose- als auch mit der Cortison-Glukose-Belastung durch gehäufte Aufdeckung latent-diabetischer Stoffwechselsituationen identifizieren.

Tabelle 3

Symptome und Befunde zur Erkennung verschiedener Formen der diabetischen Stoffwechselstörung

(Nach MEHNERT: Prädiabetes: Dtsch.med.Wschr. 14, 688-692 1964)

zuverlässige Zeichen (beweisend für die Diagnose)	normal	Prädiabetes	latenter Diabetes	manifester Diabetes
pathologische Hyperglykämie (nüchtern)	-	-	-	(+)
pathologische Hyperglykämie nach kohlehydratreichen Mahlzeiten	-	-	(+)	+
pathologische Hyperglykämie und verzögerter Blutzuckerabfall nach Glukose-Belastung (oral oder intravenös)	-	-	+	+
verringerter (und verzögerter) Blutzuckerabfall nach Sulfonylharnstoff-Injektion (Tolbutamid-Test)	-	-	+	+
Microangiopathia diabetica	-	?	(-)	(+)
bedingt zuverlässige Zeichen (Hinweis auf die Diagnose)				
Diabetessymptome (Polydipsie, Gewichtsverlust, allgemeine Schwäche)	-	-	-	(+)
erhöhte "Insulin"-Spiegel und/oder vermehrter Anteil an Insulinantagonisten im Serum	(-)	(+)	(+)	(+)
Fruchtschäden im Verlauf der Schwangerschaft	(-)	(+)	(+)	(+)
familiäre diabetische Belastung feststellbar	(-)	(+)	(+)	(+)

+ = obligatorisch
(+) = häufig
(-) = gelegentlich
\- = nicht vorhanden
? = fraglich

/23

b) Die kombinierte Cortison-Belastung bedeutet einen Fortschritt gegenüber der einfachen Glukose-Belastung.

c) Die intravenöse Tolbutamid-Belastung läßt in gut reproduzierbarer Weise zwischen einer normalen Stoffwechsellage und einem latenten oder manifestem leichten Diabetes mellitus unterscheiden.

Eine sichere Methode, vermutete prädiabetische Zustände mit Hilfe eines Provokationstests aufzudecken, haben also auch diese vergleichenden Untersuchungen nicht gebracht. Umso größere Bedeutung kamen deshalb weiteren Erkenntnissen zu, die im Hinblick auf die prädiabetische Phase des Diabetes mellitus gewonnen wurden.

RENOLD und STEINKE (73) wiesen als erste darauf hin, daß sich noch am ehesten eine Beziehung zwischen Prädiabetes und einer fassbaren diabetischen Stoffwechselstörung durch ihre Beobachtung herstellen läßt, daß sie bei allen nach einer erblichen Belastung ausgewählten "Prädiabetikern" in Übereinstimmung mit der Definition des Prädiabetes zwar keine Beeinträchtigung der Glukose-Toleranz feststellen konnten, wohl aber nach intravenöser Glukose-Applikation eine im Vergleich zu Normalpersonen verzögert auftretende, nur geringe Steigerung der Insulinaktivität im Blut. Diese abnorme Reaktion des körpereigenen Insulins könnte nach Meinung von RENOLD und STEINKE die Vorstufe zur Entgleisung der Stoffwechsellage darstellen.

Eine umfassende Übersicht über die Untersuchung der "genetisch determinierten Prädiabetiker" sowie der Frauen, die wegen einer besonderen geburtshilflichen Vorgeschichte als "auf Prädiabetes verdächtig" angesehen werden müssen, geben PFEIFFER und ZIEGLER (68) sowie DITSCHUNEIT (18). Sie stellen folgende Befunde heraus:

1. Bei den "echten genetischen Prädiabetikern"

   a) keinerlei Störungen des Kohlenhydrathaushaltes, d.h. normalen Nüchternblutzucker und normale Belastungstests (oraler Glukose-Standard- und Cortison-Glukose-Toleranztest), lediglich im abfallenden Schenkel der Blutzuckerkurve beim einfachen Glukose-Toleranztest signifikant höhere Werte des Kollektivs (CAMERINI-DAVALOS, 7,8,9).

   b) erhöhte Werte der unveresterten Fettsäuren bei normalen Cholesterol- und Triglyzerid-Werten im Nüchternserum.

   c) nach Untersuchungen von STEINKE et al. (85) erhöhte Spiegel von ILA und IMI im Nüchternserum bei bestenfalls flachem ILA - Anstieg nach Glukose. Höherer Anteil des nicht voll aktiven "gebundenen" Insulins im Blut vor und nach Glukose. - Dabei sind die Begriffe ILA = insulin-like-activity bzw. IMI = immunologically measurable insulin gemäß der von MARTIN, RENOLD und DAGENAIS (52) im Jahre 1958 eingeführten Definition zu verstehen.

2. Bei den auf Prädiabetes verdächtigen Frauen, d.h. bei stoffwechselgesunden Frauen, bei denen auch ohne genetische Belastung auf Grund einer besonderen geburtshilflichen Anamnese (Geburt überschwerer Kinder, Früh-, Tot- und Fehlgeburten, Fehlbildungen der Frucht, Hydramnion u.ä.) ein prädiabetischer Zustand vermutet werden muß (DITSCHUNEIT et al., 12,13,14,15, 16,17), MELANI et al. (54,55), PFEIFFER (65,66,67)

   a) bei normalen Nüchternblutzuckerwerten ebenfalls nur normale orale Glukose-Toleranz-Tests, im Kollektiv jedoch eine Herabsetzung des intravenösen Glukose-Toleranz-Tests.

b) stark erhöhte Serum-ILA und -IMI-Werte mit verzögertem oder sogar fehlendem Anstieg nach Glukose, Ausbleiben der Verschiebung des Verhältnisses von "freiem" zu "gebundenem" Insulin nach Glukosegabe (DITSCHUNEIT et al., 14).

c) deutlich erhöhte Nüchternwerte der unveresterten Fettsäuren (PFEIFFER et al., 67).

d) deutlich erhöhte Nüchternwerte des Wachstumshormons STH (somatotropes Hormon) sowie eine Störung der Sekretion von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) (67,69). Die besondere Bedeutung dieser und noch anderer diabetogener Hormone betrachtet PFEIFFER (65) in einer ausführlichen, speziellen Darstellung über "anerkannte diabetogene Hormone und die Zuckerkrankheit des Menschen".

Über die ursprüngliche, bereits genannte Definition des Prädiabetes hinaus bezeichnen PFEIFFER und ZIEGLER (68) auf Grund dieser in neuerer Zeit gewonnenen Erkenntnisse mit "status praediabeticus" den Zustand eines Menschen, der infolge starker erblicher Belastung zu irgendeinem Zeitpunkt seines Lebens die Manifestierung der Zuckerkrankheit erleben muß, der jedoch noch keine sicher erfassbare Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bietet. Dafür lassen sich nachweisen: erhöhte Spiegel von Insulin und unveresterten Fettsäuren im Nüchternserum, Störungen der Dynamik der Insulinsekretion und des Verhältnisses von "freiem" zu "gebundenem" Insulin, Verdickungen und Einlagerungen an den kleinen peripheren Gefäßen, erhöhte Aktivitäten von ACTH und STH sowie eine Resistenz gegenüber der diabetogenen Wirkung von exogenem menschlichem Wachstumshormon. - Die von der Konzeption bis zur deutlichen Störung des Glukosestoffwechsels reichende prädiabetische Periode, so betrachten es PFEIFFER und ZIEGLER, wird damit zur Phase eines aktiven Kampfes vornehmlich der ß-Zellen gegen den unbekannten, genetisch überkommenen diabetogenen Faktor.

In seinen Betrachtungen über "die heutige Auffassung von der Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus" stellt PFEIFFER (70) ferner fest, daß bei der überwiegenden Mehrzahl aller Diabetiker die Stoffwechselstörung auf einen relativen Insulinmangelzustand zurückzuführen sei. PFEIFFER betrachtet all die Ursachen, die hierfür in Erwägung zu ziehen sind und bringt sie auf einen Nenner, indem er das Insulindefizit als einen Mangel an rechtzeitig und ausreichend verfügbarem, biologisch voll wirksamem Insulin bezeichnet. PFEIFFER bespricht in dieser Arbeit die bisher nachweisbaren Möglichkeiten, nämlich die Störung der Insulinsekretion sowie die Hemmung der Insulinaktivität durch hormonale und nicht hormonale Antagonisten und hebt hervor, daß die prinzipiell gleichen Störungen des Insulinstoffwechsels bereits im Vorstadium der Zuckerkrankheit (Prädiabetes) nachweisbar sind.

Schließlich weisen BRAUNSTEINER et al. (6) noch besonders auf die Bedeutung hin, welche dem Triglyzeridspiegel bei diabetischen Stoffwechselanomalien zukommt. Durch die prozentuale Übereinstimmung zwischen latenten Diabetikern und Männern mit erhöhtem Triglyzeridspiegel aufmerksam geworden, untersuchten sie 51 Patienten mit Triglyzeridwerten über 172 mg/% hinsichtlich einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Anwendung des Tolbutamidtests. Bei 24 der 51 Untersuchten fanden sich eine sichere, bei weiteren 13 eine wahrscheinliche Stoffwechselstörung. Auf Grund dieser Ergebnisse kamen BRAUNSTEINER et al. zu dem Schluß, daß offensichtlich eine beträchtliche Anzahl latenter Diabetiker nur als latent in bezug auf den Zuckerstoffwechsel, nicht jedoch hinsichtlich des Fettstoffwechsels zu bezeichnen sind. Damit erhebe sich aber gleichzeitig die Frage, ob der latente Diabetiker nicht der gleichen Gefährdung hinsichtlich arteriosklerotischer Komplikationen ausgesetzt ist wie der manifeste Diabetiker. Mit großer

Wahrscheinlichkeit sei ferner anzunehmen, daß auch andere Komplikationen des manifesten Diabetes beim latenten Diabetiker sehr häufig anzutreffen sind: periphere Durchblutungsstörungen und die Fettleber, worauf besonders BAIER, KNICK et al. (2) hingewiesen haben. BRAUNSTEINER et al. stellen abschließend fest, daß die Erfassung, die Kontrolle und schließlich die Therapie des latenten Diabetes zu einem dringlichen Problem geworden sind.

11. Die praktische Bedeutung der Begriffe Prädiabetes und latenter Diabetes

Die Frage nach der praktischen Bedeutung der Einführung des Begriffes Prädiabetes kann also heute schon dahingehend beantwortet werden, daß sie wohl nicht nur darin liegt, der ätiologischen und pathogenetischen Forschung zu dienen. Die neueren, im Zuge der Erforschung prädiabetischer Zustände gewonnenen Erkenntnisse stellen bereits Fortschritte im Hinblick auf das Ziel der Forschung dar, den prädiabetischen Zustand nicht nur, wie bisher, zu vermuten, sondern auch sicher diagnostizieren zu können.

Trotz aller Unsicherheiten, die mit dem Begriff "Prädiabetes" auch heute noch verbunden sind, sollte alle wissenschaftliche Mühe darauf verwendet werden, diabetische Zustände frühzeitig zu diagnostizieren und damit die Voraussetzung für die Einleitung prophylaktischer Maßnahmen zu schaffen, die gegen eine Diabetesmanifestation gerichtet sind und wirkliche Präventivmedizin darstellen.

Solange aber dieses Ziel noch nicht erreicht ist, kommt dem Streben nach einer möglichst frühzeitigen Erkennung einer diabetischen Stoffwechselsituation, dem latenten Diabetes mellitus, eine erhöhte Bedeutung zu. Vor allem aus der Sicht der Prophylaxe und auf Grund des sich aus der Definition des latenten Diabetes mellitus ergebenden

und für die Praxis sehr wichtigen Tatbestandes, daß anhand typischer Blutzuckerkurven nach Provokationstests eine latente diabetische Stoffwechselanomalie erfasst werden kann.

Wie zu Beginn dieser Ausführungen bereits festgestellt wurde, werden für die Bundesrepublik Deutschland ca. 1/2 Million erkannte und etwa 1/2 Million unerkannte Diabetiker angenommen. Als Richtzahl gilt heute allgemein : ca. 1 % der Bevölkerung steht wegen Diabetes in Behandlung, bei zusätzlich o,8 % ist der bestehende Diabetes noch nicht entdeckt (41).

Aus der Hoffnung, diese bislang unerkannt gebliebenen Diabetiker mit Hilfe von Screening-Tests mit Harnuntersuchungen (Glukose-oxydase-Teststreifen) im Rahmen einer Diabetes-Früherkennungs-Aktion der Bundesärztekammer und anderer ärztlicher Organisationen erfassen zu können, ist der Schluß zu ziehen, daß dabei in erster Linie an die bereits manifest Erkrankten gedacht wurde. Bei ihnen ist eine Glykosurie vorhanden.

Darüber hinaus gibt es aber sicher noch viele Personen, die latent an Diabetes mellitus erkrankt sind, davon nichts wissen und bei denen definitionsgemäß keine Glykosurie vorhanden ist, die okkulte diabetische Situation jedoch erst durch Provokationstests objektiviert werden kann.

Es erschien deshalb von speziellem Interesse, in einem übersehbaren Bereich familiär diabetisch belasteter Kollektive, Untersuchungen über die "Verbreitung latentdiabetischer Zustände in diabetisch belasteten Familien" anzustellen und über die Erfahrungen zu berichten, welche bei der Durchführung dieser Aktion gemacht wurden.

Die erfassten Familien sollen kasuistisch beschrieben und dadurch zusammen mit ähnlichen Untersuchungsaktionen bei Fettleberpatienten und "Big-Baby-Müttern" das Material für weitere statistische Studien bereitgestellt werden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGSAKTION ÜBER DIE VERBREITUNG LATENT-DIABETISCHER ZUSTÄNDE IN DIABETISCH BELASTETEN FAMILIEN.

1. Methodik und Vorgehen bei der Materialgewinnung

Der erste Versuch, latent an Diabetes mellitus erkrankte Angehörige von Diabetikern zu erfassen, ging von der Überlegung aus, die von der Diabetiker-Ambulanz der beiden Universitätskliniken Mainz* her bekannten Diabetiker in Form eines persönlichen Schreibens (Anhang Anlage 1) darauf aufmerksam zu machen, daß an der Klinik die Möglichkeit zu einer Diabetes-Vorsorge-Untersuchung und -Beratung für die Angehörigen von Zuckerkranken gegeben ist. Die Diabetiker wurden gebeten, ihre Blutsverwandten auf diese Untersuchungsmöglichkeit hinzuweisen und diese Verwandten ersucht, schriftlich oder telefonisch mit der Klinik einen Termin zu vereinbaren, zu dem sie zur Untersuchung kommen können. Ein vorgefertigtes frankiertes Antwortschreiben, in welchem nur ein Terminvorschlag eingesetzt werden mußte, wurde beigefügt.

Dieses Vorgehen hatte sich als ein absoluter Fehlschlag herausgestellt: 300 Diabetiker wurden angeschrieben. Die Reaktion darauf bestand darin, daß sich einige Diabetiker gelegentlich der Routineuntersuchung in der Diabetiker-Ambulanz der Klinik nach näheren Einzelheiten erkundigten, von den Verwandten der Diabetiker, deren Erfassung durch diese Aktion erhofft wurde, meldeten sich insgesamt 15 Personen.

* Herrn Professor Dr. Duesberg sei für die freundliche Erlaubnis gedankt, die in der Kartei bei der Diabetiker-Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik erfassten Diabetiker anzuschreiben.

Es war deshalb unsere erste Aufgabe, ein anderes Vorgehen zu prüfen, um Angehörige von Zuckerkranken zu einer Untersuchung in die Klinik heranzuziehen. Folgendes Vorgehen wurde dazu programmiert:

a) Anhand der Krankengeschichten von stationär in der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz wegen Diabetes mellitus behandelten Personen wurden diejenigen Diabetiker ausgesucht, bei denen auf Grund der in der Anamnese festgelegten Angaben ein größerer Verwandtenkreis zu erwarten war.

b) Diese Diabetiker wurden persönlich angeschrieben (siehe Anhang Anlage 2) und auf die Bedeutung und die Möglichkeit einer "Diabetes-Vorsorge-Untersuchung und -Beratung für die Angehörigen von Zuckerkranken" aufmerksam gemacht. Der Besuch eines Mitarbeiters der Klinik wurde für die folgenden Tage nach Eingang des Anschreibens angekündigt.

c) Einige Tage später wurden diese Diabetiker in ihrer Wohnung besucht. In einem meist längeren Gespräch wurde die Familien- und eigene Anamnese dieser Diabetiker geklärt und versucht, vor allem die Namen und Anschriften aller noch lebenden Blutsverwandten zu erfahren, die für die vorgesehene Vorsorge-Untersuchung in Frage kamen.

d) Anschließend wurden diese Verwandten persönlich aufgesucht und im Gespräch auf die Bedeutung und die Möglichkeiten einer Diabetes-Vorsorge-Untersuchung und -Beratung hingewiesen. Mit denjenigen Personen, die an einer Untersuchung interessiert waren, wurde in Übereinstimmung mit dem diabetologischen Labor (Prof. Dr. Knick), in welchem die Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, ein Termin für den intravenösen Tolbutamidtest vereinbart.

e) Für alle Personen, bei denen der Tolbutamidtest durchgeführt wurde, wurde ein ausführlicher Erhebungsbogen ausgefüllt (siehe Anhang Anlage 3).

f) Wenn aus einer Familie mehrere Personen zur Untersuchung gelangten, wurden die Ergebnisse in einem Familienstammbaum zusammengefaßt (siehe Anhang Anlage 83-132)

g) Bei einem abschließenden Besuch wurden die untersuchten blutsverwandten Familienangehörigen aus Diabetiker-Familien von dem Ergebnis der Untersuchung unterrichtet. In denjenigen Fällen, in denen der Tolbutamidtest einen pathologischen Ausfall ergab, wurde den betroffenen Personen empfohlen, sich wegen einer persönlichen Beratung mit der Klinik (OA. Prof. Dr. Knick) in Verbindung zu setzen.

2. Personenkreis, Besuche und Untersuchungen

Im Rahmen dieser Aktion ließ sich, in Zahlen ausgedrückt, folgender Personenkreis erfassen:

/32

		Anzahl der erforderlichen Hausbesuche bei Diabetikern und deren Blutsverwandten
1. Angeschriebene Diabetiker, bei denen im Gespräch keine lebenden Blutsverwandten ermittelt werden konnten	11	14
2. Angeschriebene Diabetiker mit Blutsverwandten	9	12
3. Anzahl der für eine Untersuchung in Frage kommenden Blutsverwandten von Diabetikern	62	--
a) Anzahl der Verwandten, welche nicht besucht werden konnten	12	--
b) Anzahl der Verwandten, die besucht wurden, die aber aus verschiedenen Gründen an einer Untersuchung nicht interessiert waren	10	18
c) Anzahl der Verwandten, die besucht wurden und zur Untersuchung in die Klinik kamen	40	96
Diabetes - Vorsorge und -Beratungs - Besuche		140

ad 1. Es handelt sich dabei vorwiegend um ältere und alleinstehende Personen, bei denen nach den Krankenblattunterlagen oder im Gespräch anamnestisch zwar manifest erkrankte Verwandte festgestellt werden konnten, die evtl. für eine Forschung über die Heredofamiliarität von Interesse gewesen wären, die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht auswertbar gewesen wären.

ad 3a. Besuche wurden mit Mittelpunkt Mainz in einem Gebiet gemacht, das etwa durch folgende Linie begrenzt werden kann: Wiesbaden - Rüsselsheim - Ginsheim/Bechtsheim - Heppenheim a.d. Bergstraße - Harxheim - Hechtsheim - Bad Kreuznach - Bingen. Die in diesem Gebiet wohnenden Verwandten wurden besucht. Die unter 3a) aufgeführten Personen, welche nicht besucht werden konnten, wohnten weit außerhalb des genannten Gebietes (Saargebiet, Nordrhein/Westfalen, Hamburg, Süddeutschland, Ausland) oder sie befanden sich z.Zt. im militärischen Dienst.

ad 3b. Auf den unter 3b) genannten Personenkreis wird bei der Besprechung der mit den Besuchen gemachten Erfahrungen noch eingegangen werden. Die Besuche wurden in den Abendstunden (ab 17,3o Uhr) gemacht. Dies erwies sich auch deshalb als sehr zweckmäßig, weil die besuchten Personen größtenteils berufstätig und nur in den Abendstunden anzutreffen sind (z.T. Landbevölkerung, stark industrialisierte Gebiete wie z.B. Raum Rüsselsheim). Außerdem erwiesen sich die besuchten Personen in den Abendstunden für ein Gespräch zugänglicher. Teilweise wurden auch an Samstagen Besuche gemacht.

Wenn die Anzahl der erforderlichen Hausbesuche deutlich höher liegt als die Zahl der besuchten Personen (Diabetiker und deren Verwandte), so ist dies darauf zurückzuführen, daß

a) beim ersten Besuch niemand zu Hause war (Berufstätigkeit, Urlaub etc.)
b) um eine Bedenkzeit gebeten wurde
c) verheiratete Frauen erst mit ihrem Ehemann sprechen wollten

/34

d) die zur Untersuchung vorgesehenen (von der Klinik aus zur Verfügung stehenden) Termine mit den Wünschen der betreffenden Personen nicht immer in Übereinstimmung gebracht werden konnten (Schichtarbeit, Fehlen von Aufsichtspersonen bei Frauen mit Kindern, Urlaubsreisen, Krankheit).

3. Persönliche Erfahrungen bei der Beratung der besuchten Familienangehörigen von Diabetikern

Hinsichtlich der persönlichen Beratungserfahrungen, die bei diesen Besuchen gemacht wurden, ist folgendes zu berichten:

Es hat sich bewährt, daß der Besuch eines Mitarbeiters der Klinik durch das bereits genannte Schreiben angekündigt wurde. In den meisten Fällen wurde der Besuch bereits erwartet. Von einem Besuch abgesehen, in dem nach einer Legitimation gefragt wurde (siehe Anhang Anlage 4) war eine große Bereitwilligkeit zu einem Gespräch vorhanden. Im Verlauf desselben wurde auch versucht, die Frage zu klären, warum sich nur so wenige Diabetiker nach Erhalt des ersten Schreibens mit der Klinik in Verbindung gesetzt haben. Die Gründe hierfür waren meist folgende:

a) Die Zusammenhänge zwischen einer Heredofamiliarität, vererbter Veranlagung und Manifestation sind weitgehend unbekannt. Erst als sie dargelegt wurden, entstand ein Interesse für die Untersuchung der Angehörigen.

b) Den Komplikationen und dem Hinweis auf die Wichtigkeit der Früherkennung des Diabetes mellitus werden eine so geringe Bedeutung zugemessen, daß man es nicht für nötig hielt, diesbezüglich "etwas zu unternehmen".

c) Im Zusammenhang mit a) und b) sind die Diabetiker nicht in der Lage, ihren Angehörigen die Notwendigkeit und die Zweckmäßigkeit einer Vorsorge-Untersuchung so vor Augen zu führen, daß evtl. betroffene blutsverwandte Familienangehörige sich zu einer Untersuchung entschließen können.

d) Die Notwendigkeit, an die Klinik zu schreiben und einen Termin für die Untersuchung zu vereinbaren, wird als eine Arbeit betrachtet, der man sich nicht gerne zu unterziehen gewillt war. Einmal wurde auch geäußert: "Ich als einfacher Mann kann doch nicht einfach an den Herrn Professor schreiben, dazu kann ich zu wenig Deutsch".

Die Diabetiker, von denen ausgegangen wurde, waren ausnahmslos positiv davon beeindruckt, daß sie darauf aufmerksam gemacht wurden, daß die Wahrscheinlichkeit, ihre Blutsverwandten könnten auch an Diabetes mellitus erkranken, relativ groß sei. Es war eindrucksvoll und gelegentlich erschreckend, wie wenig manche Diabetiker von ihrer Krankheit wußten. Sowohl bei diesen Diabetikern als auch bei den anschließend besuchten Angehörigen herrschten teilweise noch nahezu mittelalterliche Vorstellungen über die Zuckerkrankheit. Dies soll an einigen Beispielen erläutert werden:

a) Mindestens der Hälfte der besuchten Personen war absolut unbekannt, daß die Zuckerkrankheit eine Erbkrankheit ist; obwohl versucht wurde, die Diabetiker und ihre blutsverwandten Familienangehörigenvon der Erblichkeit dieser Erkrankung zu überzeugen, gelang dies nicht immer, vor allem in solchen Fällen, bei denen eine Heredofamiliarität anamnestisch nicht nachweisbar war.

b) Von verschiedenen Seiten vorgebrachte Zweifel an einer Erbanlage ergaben sich teilweise auch daraus, daß über die Manifestationsursachen des Diabetes mellitus sehr unklare Vorstellungen herrschen. Vor allem in ländlichen Bezirken ist die Vorstellung vom sogenannten "Schreckzucker" sehr weit verbreitet. Von einer Diabetikerin wurde z.B. die Überzeugung geäußert, ihr Diabetes ließe sich ausschließlich darauf zurückführen, daß sie nachts auf der Straße von einer Katze erschreckt worden sei. Sie lehnte es anfänglich auch ab, ihren Kindern eine Untersuchung zu empfehlen, da diese absolut überflüssig sei und es nur davon abhinge, ob diese einen ähnlichen Schrecken überstehen müssen wie sie oder nicht, ob sie ebenfalls an Diabetes erkranken. Erst das Zugeständnis, daß ein derartiger Schreck unter Extrembedingungen zu einer Erkrankung an Diabetes mellitus führen kann, wenn eine Veranlagung dazu vorhanden ist, konnte diese Diabetikerin von einer Erblichkeit der Erkrankung einigermaßen überzeugen.

c) Ein Geschäftsmann, der im Verlauf eines Jahres schwere finanzielle Verluste hinnehmen und ein Konkursverfahren über sich ergehen lassen mußte, führte seine daran anschließend sich manifestierende Zuckerkrankheit ausschließlich auf die genannte Situation in seinem Betrieb zurück. Die ihm gegebene Erklärung, daß die geschilderte Situation als mögliches Manifestationsmoment zu werten sei, daß sie aber nur bei einer vererbten Veranlagung zu einer Erkrankung an Diabetes mellitus führen könne, war dem Betroffenen völlig neu. Von der Voraussetzung einer erblichen Diathese hatte er noch nie etwas gehört.

d) Eine Diabetikerin war davon überzeugt, daß ihre Zuckerkrankheit gelegentlich einer Impfung übertragen wurde. Sie hatte die Absicht auszuwandern und mußte deshalb mehrfach geimpft werden. Nach einer Impfung trat Fieber auf und ca. 14 Tage später stellte der behandelnde Arzt einen Diabetes mellitus fest. Angeblich hatte der zuständige Arzt damals bestätigt, daß die Zuckerkrankheit durch die Impfung übertragen worden sei.

e) Ein Diabetiker behauptete mit voller Überzeugung, daß er von seiner Freundin angesteckt worden sei. Er gab seiner Freude darüber Ausdruck, daß er gerade noch von dem "schlechten Lebenswandel" dieser Person erfahren habe und sich von ihr zurückziehen konnte. Dies habe ihm zwar sehr viel Kummer bereitet, heute sei er jedoch froh darüber, denn diese Freundin verstarb bald darauf und habe so wenigstens keine anderen Personen mehr anstecken können.

/37

So interessant diese Mitteilungen waren, sie führten meist zu einem sehr langen aberrierenden Gespräch, das es infolge der subjektiven Vorurteile unmöglich machte, von diesen Diabetikern die erhofften Angaben über Verwandte zu bekommen, bevor nicht diese Vorgeschichte, meist in allen Details, geschildert worden war. Zugleich konnte aus diesen Gesprächen gelegentlich auch auf die möglichen Manifestationsursachen geschlossen werden, welche von Diabetikern häufig als alleinige Ursache der Erkrankung gewertet wurden. Der Hinweis darauf, daß Veranlagung und exogene Faktoren zusammenwirken können, wurde meist als Novität empfunden, jedoch akzeptiert, was schließlich zur Folge hatte, daß um Verwandtenbesuche gebeten wurde, um auf diese Zusammenhänge hinzuweisen.

Die bei den Familienbesuchen gemachten Erfahrungen können in der Feststellung zusammengefaßt werden, daß hinsichtlich der Heredofamiliarität, der Erblichkeit und der Manifestationsursachen durchschnittlich bei den betroffenen Diabetikern und ihren Familienangehörigen mit Ausnahme besonders differenzierter intellektueller Personen im allgemeinen sehr unklare Vorstellungen herrschten.

4. Interesse der befragten Familienangehörigen an der Untersuchung

Sobald diese Kausalzusammenhänge verständlich gemacht wurden, war die Bereitschaft groß, die Aktion zur Feststellung einer eventuellen Erkrankung von Angehörigen weitgehend zu unterstützen. Viele Diabetiker waren ausgesprochen dankbar dafür, daß sie "endlich einmal Gelegenheit hatten, mit jemandem über diese Zusammenhänge zu sprechen, denn in der Klinik ergibt sich dazu keine Möglichkeit und der Hausarzt will nicht oder kann nicht". Diese Dankbarkeit ging in einem Fall sogar so weit, daß ein Diabetiker seine 3 Kinder und 2 Geschwister in seiner

/38

Wohnung versammelte und darum bat, vor diesem "Familienforum" auf Fragen Antwort zu geben, wodurch die Besuche bei den einzelnen Verwandten erspart werden sollten.

Es wurde bereits erwähnt, daß in manchen Familien mehrere Besuche gemacht werden mußten, um das vorgesehene Gespräch führen zu können. Gerade in solchen Fällen, in denen ein derartiger zweiter Termin für einen Besuch vereinbart wurde, kam es gelegentlich vor, daß ausgedehnte Diskussionen im Familienkreis nicht vermieden werden konnten. - Ein Weingutsverwalter lud zu einer Weinprobe ein und bat um Stellungnahme dazu, welche seiner Spätlesen für ihn als Diabetiker am geeignetsten seien. Übrigens entwickelte dieser Diabetiker sein eigenes Dosierungsschema: Für jede Flasche Wein, die er zusätzlich zu seinem Diätplan trank, nahm er eine halbe Tablette Rastinon(R). Er habe damit ausgezeichnete Erfahrungen gemacht und wenn er merkte, daß diese halbe Tablette zu viel sei, dann trinke er noch eine weitere Flasche Wein.

Wenn bereits davon die Rede war, daß einerseits Diabetiker und ihre Verwandten von dieser Krankheit und den Zusammenhängen zwischen Erblichkeit, Manifestationsursachen etc. keine Ahnung oder nur sehr unklare Vorstellungen hatten, so muß zugleich erwähnt werden, daß andererseits in zahlreichen Familien Interesse und Anteilnahme sehr groß waren. Durch Publikationen in Tages-Zeitungen, Illustrierten sowie im Rundfunk und im Fernsehen war das Sensationsinteresse geweckt worden. Es war ein glücklicher Zufall, daß zur gleichen Zeit, zu der diese Besuche bei Diabetikerfamilien gemacht wurden, der 5. Internationale Kongreß der Diabetes-Federation in Toronto/Canada stattfand und die Öffentlichkeit vielseitig in den Publikationsorganen informiert wurde.

Die Arbeit wurde dadurch erleichtert, daß ein aktuelles Interesse bereits vorhanden war. Die Frage, warum man sich erst jetzt dazu entschlossen habe, derartige Untersuchungsmöglichkeiten zu schaffen, war mit der Feststellung verbunden, die Regierung müßte endlich etwas für die Zuckerkranken tun. In diesem Zusammenhang und auf die Auskunft hin, daß die vorgesehene Untersuchung kostenlos sei, wurde auch gefragt, wer diese Aktion finanziere und ob gegebenenfalls ein eventueller Verdienstausfall vergütet werden könne. Die Ansicht, daß die pharmazeutische Industrie an den Diabetes-Therapeutika viel verdiene und deshalb auch zur Untersuchung der Angehörigen finanziell beitragen könne, wurde öfters laut.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß das Interesse, welches die Diabetiker und vor allem deren Angehörige an einer Vorsorgeuntersuchung hatten, in den meisten Fällen relativ groß war. Eine kontaktreiche Aufklärung über die Zuckerkrankheit als solche und die Zusammenhänge zwischen Erblichkeit, Heredofamiliarität, Manifestationsursachen, Frühdiagnostik und -behandlung usw. können somit bei dem vorhandenen Bildungsmangel wesentlich zu einer Verbesserung der Diabetikerführung im Sinne der Diabetiker-Vorsorge beitragen, wobei sich die modernen Publikationsmethoden als durchaus geeignet erweisen.

In vereinzelten Fällen gelang es nicht, die Diabetikerfamilien von der Zweckmäßigkeit und von der Notwendigkeit einer Vorsorge-Untersuchung zu überzeugen. Im wesentlichen waren 3 Gründe dafür ausschlaggebend:

a) sehr alte Leute unter den Befragten waren der Ansicht, daß sie sich so gesund fühlten und keinerlei gelegentliche Anzeichen einer Zuckerkrankheit verspürten und somit eine Untersuchung unnötig sei. Wenn es in den wenigen Jahren, die sie noch zu leben hätten,

zu einer Zuckerkrankheit käme, dann handele es sich ja um "Alterszucker" und dieser sei harmlos.

b) als gleichgültig gegenüber dem Untersuchungsvorhaben erwiesen sich einige Jugendliche, meist ledige, vorwiegend männliche Verwandte von Diabetikern, soweit sie sich vollkommen gesund fühlten. Diese Gleichgültigkeit ging gelegentlich so weit, daß der Hinweis auf eine mögliche latente Erkrankung mit "was ich nicht weiß, macht mich nicht heiß" beantwortet wurde.

c) einige Verwandte waren an einer Untersuchung sehr interessiert, konnten sich aber dann nicht mehr zu einer solchen entschließen, als ihnen mitgeteilt wurde, daß eine Injektion erfolgen werde. Die Versicherung, daß die Untersuchung absolut ungefährlich und kein "Experiment" sei, konnte die Angst vor der Spritze nicht überwinden helfen.

5. Fragen zur Prophylaxe und Erbprognose

Einen wichtigen Faktor des Gespräches mit den Verwandten stellte die Frage dar, ob denn auch wirklich etwas getan werden könne, wenn die Untersuchung einen krankhaften Befund ergäbe und ob dann gegebenenfalls gleich Insulin gespritzt werden müsse usw. Mit der Zusicherung, daß es durch eine geeignete Prophylaxe durchaus möglich sei, den Ausbruch des Diabetes mellitur zu verhindern, oder zumindest lange hinauszuschieben, war diese Frage oft zufriedenstellend beantwortet. Wenn noch Detailfragen gestellt wurden, so genügte der Hinweis, daß beim Vorliegen eines pathologischen Untersuchungsbefundes eine spezielle Beratung durch den Hausarzt, der benachrichtigt werde oder in der Klinik erfolge.

Gelegentlich wurde auch die Frage der Erbprognose bei diabetisch belasteten Familien angeschnitten. Da es im Rahmen dieser Studie aus zeitlichen Gründen nicht möglich war, auf eine solche Thematik näher einzugehen, wurde eine Rücksprache mit dem Hausarzt empfohlen, vor allem, wenn die Frage nach den Risiken einer Schwangerschaft mit der Frage nach Antikonzeptionsmitteln verbunden war.

Die Betrachtungen über die gesammelten Erfahrungen, die gelegentlich der Besuche bei Diabetikern und deren Angehörigen gemacht wurden, können mit der Feststellung abgeschlossen werden, daß eine relativ große Anzahl von Diabetesvorsorgeuntersuchungen bei Familienangehörigen von Diabetikern veranlaßt, viele neue Erkenntnisse dabei gewonnen und den besuchten Diabetikern und ihren Verwandten in subjektiver und sachlicher Hinsicht ein Dienst erwiesen wurde.

6. Praktische Durchführung der Test-Untersuchungen bei diabetes-suspekten Familienangehörigen

Die bei den Besuchsgesprächen ermittelten Probanden wurden an vereinbarten Tagen jeweils für 8,oo Uhr in die Klinik bestellt und gebeten, nüchtern zu erscheinen. Zur Durchführung des i.v. Tolbutamid-Testes wurde der Nüchternblutzucker bestimmt und im Anschluß daran 1 Ampulle ARTOSIN (R)* (= 1 g N_1 - (4 Methyl-benzol-sulfonyl) N_2 - butyl - harnstoff als Na - salz in 2o ml Aqua dest.) langsam intravenös injiziert.

* Der Firma C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH Mannheim ist für die Überlassung der gelieferten Artosin (R) - Test - Ampullen besonders zu danken.

Nach 2o, 3o, 4o und 6o Minuten wurden die Blutzuckerwerte nach der Methode von HUGGET und NIXON (34) in der Modifikation von F.H. SCHMIDT (7o) gewonnen.
Die Auswertung der Tolbutamid-Test-Resultate erfolgte nach dem Verfahren von LANGE und KNICK (45,46). Für die Beurteilung des Tolbutamid-Testes ist der sogenannte T 3 - Wert als Trennmaß entscheidend, das alle Messinformationen enthält und pro Fall innerhalb von 1 - 2 Minuten ermittelt werden kann. Der T 3 - Wert wurde folgendermaßen festgelegt:

Diabetiker : $T_3 > -1.5$

Gesunde : $T_3 < -1.5$

Fälle mit $T_3 = -1.5$ wurden zu den Diabetikern gerechnet.

Dieses graphische Trennverfahren liefert exakter limitierte Bewertungsresultate als die Auswertungsmethoden nach UNGER und MADISON (89) sowie CONSTAM und HABICHT (11).

Erläuterung der in den nachfolgenden

Skizzen verwendeten Symbole :

○ : weiblich ● } Diabetiker

□ : männlich ■ }

\+ : verstorben. Soweit bekannt: Todesursache

P : Proband. Diabetiker, von dem bei der Erfassung seiner Verwandten ausgegangen wurde.

② [7] : Die Zahl in ○□ gibt die Nummer an, mit der die betr. Person in der Übersicht (Tab.4) und im Erhebungsbogen gekennzeichnet ist.

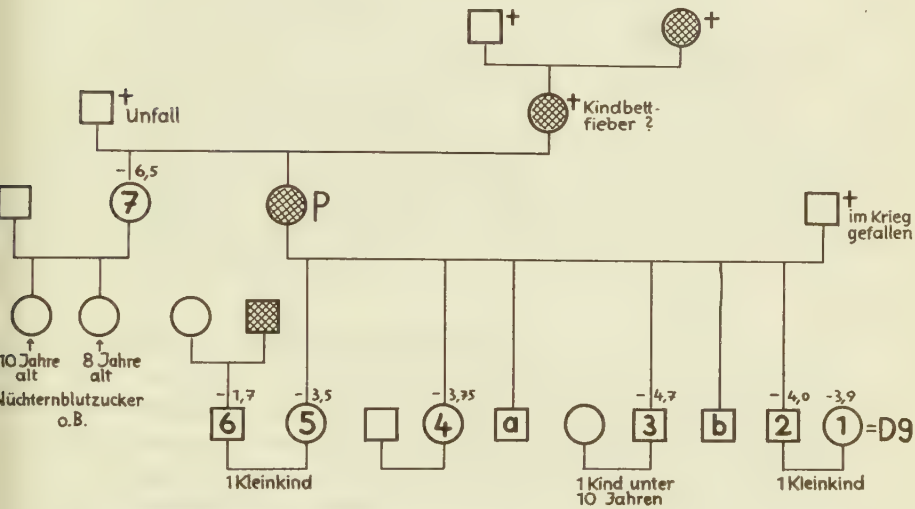
,7 +3,8

○ □ : Die über ○□ stehende Zahl gibt das Tolbutamid-Test-Ergebnis an.

7. Spezielle Diskussion der anamnestischen und Befunddaten bei den besuchten Diabetikerfamilien

A. Familie Breideband

FAMILIE A : BREIDEBAND



a : z.Zt. im militärischen Dienst
b : an einer Untersuchung nicht interessiert

Von Frau Anna Breideband wurde ausgegangen, einer 48-jährigen Diabetikerin. Bei ihr wurde während des Krieges eine Zuckerkrankheit festgestellt u.z. ca. 1/4 Jahr, nachdem ihr Mann im Krieg gefallen war. Sie nimmt RASTINON-Tabletten, die Stoffwechsellage kann bei nicht sehr strenger Diät als ausgeglichen bezeichnet werden, bisher kam es zu keinen Komplikationen.

Eine Familiarität des Diabetes mellitus ist deutlich sichtbar, die Mutter und Großmutter waren zuckerkrank.

Aus dieser Familie wurden folgende Verwandte untersucht:

Nr. 7.) Schwester (A 7):

Aus dem Fragebogen ergibt sich kein Verdacht für einen D.m. - T 3 = - 0,5

Nr. 5.) Tochter (A 5):

In der Anamnese 2 Fehlgeburten im 3. - 4. bzw. 6. - 7. Monat, trotz zeitweiliger stationärer Behandlung und vieler "Hormon-Spritzen".
Auch die letzte Schwangerschaft (normale Geburt, Geburtsgewicht 4000 g) konnte nur unter ständiger ärztlicher Überwachung und Behandlung ausgetragen werden, meist im Bett gelegen, zeitweilig in der Klinik. Anamnestisch also sehr suspekt auf D.m. - T 3 = - 3,5.

Nr. 6.) deren Ehemann (A 6):

Auch hier ergibt sich ein Verdacht auf D.m.: erbliche Belastung durch den Vater, trotz einer Gewichtsabnahme von ca. 6 kg im letzten Halbjahr noch sehr korpulent, als Kind Mumps, Hypertonie von RR 170/90, jahrelang Furunkulose, ständig kalte Füße, allgemeiner Eindruck: sehr nervös, psychisch labil. Der Tolbutamid-Test liegt mit T 3 = - 1,7 nahe an der Grenze des Pathologischen.

Nr. 4.) Tochter (A 4):

Bis zur Pubertät Chorea. Sonst keine auf D.m. suspekten Anzeichen. T 3 = - 3,75.

Nr. 3.) Sohn (A 3):

Anamnestisch o.B. T 3 = - 4,7

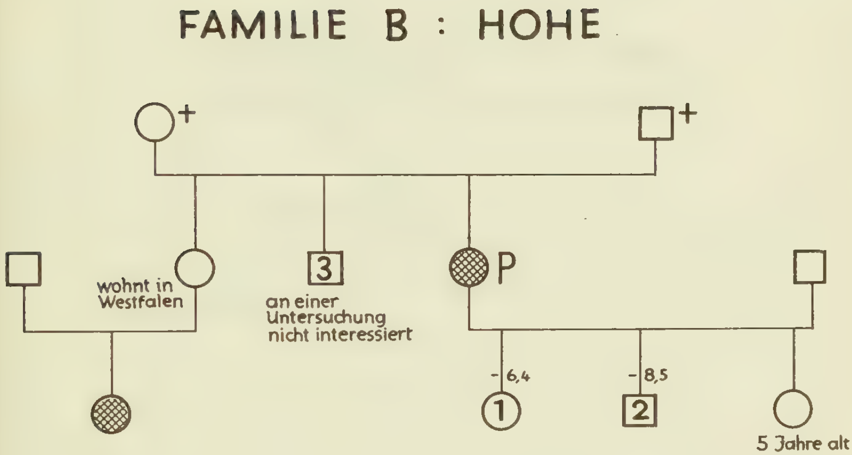
Nr. 2.) Sohn (A 2):

Anamnestisch o.B. T 3 = - 4,o

Nr. 1.) dessen Ehefrau (A 1): = Familie Rauch Nr. 9.

Die Frau macht einen sehr nervösen Eindruck, was wohl auf eine Überlastung zurückzuführen ist (berufstätig, Kind). Außer 1 Frühgeburt im 8. Monat (Geburtsgewicht 2.7oo g) keine Besonderheiten.
T 3 = - 3,9

B. Familie Hohe



Diese 37-jährige Diabetikerin erkrankte vor 5 Jahren. Während ihrer 3. Schwangerschaft (2 normale Geburten, Geburtsgewicht der Kinder 3.500 und 3.250 g, waren vorausgegangen) manifestierte sich der D.m., ernste Komplikationen von seiten des Stoffwechsels kurz vor der Entbindung, aber doch normale Geburt (Geb.-Gew. 3.500 g). Orale Diabetes-Therapie.

Die Eltern sind frühzeitig gestorben. Todesursache nicht bekannt. Von einer Erkrankung an Diabetes bei den Eltern und Großeltern nichts bekannt. Die Tochter der Schwester ist Diabetikerin, leider konnte diese in Westfalen wohnende Familie nicht besucht werden.

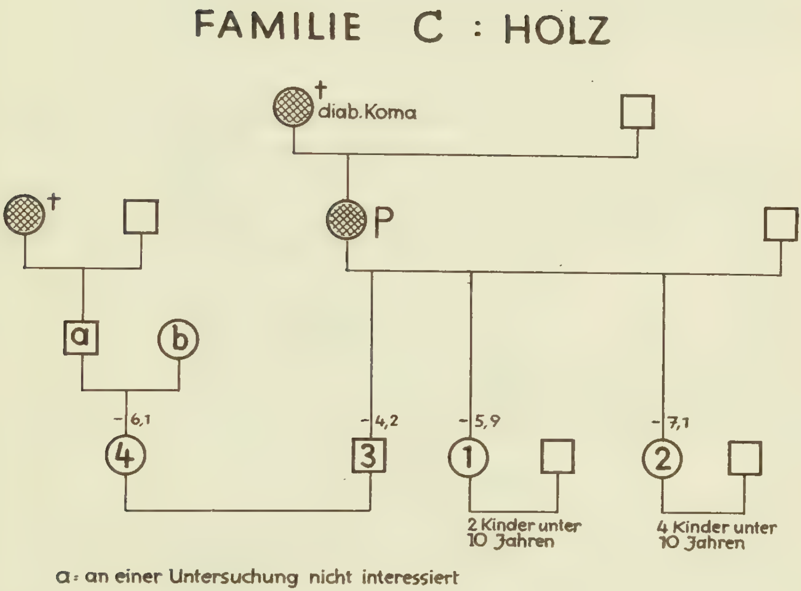
Nr. 1.) und Nr. 2.) (B 1 und B 2):
Die beiden 12 und 15 Jahre alten Kinder

Es ergibt sich kein Verdacht auf Diabetes.
T 3 = - 0,4 bzw. - 0,5

Nr. 3.) Bruder (B 3):

Außer einer Hypertonie o.B. Trotz mehrerer Besuche und Vereinbarungen von Terminen nicht zur Untersuchung gekommen.

C. Familie Holz



Die 59-jährige Frau Elisabeth Holz ist seit ca. lo Jahren an D.m. erkrankt. Die Manifestationsursache ist nicht mit Sicherheit feststellbar, ein Zusammenhang mit dem Klimakterium ist wahrscheinlich. Anfangs wurde Insulin gespritzt, zeitweilig ohne Insulin, da Diät ausreichend war, seit ca. 1 Jahr RASTINON-Tabletten.

Mutter war Diabetikerin, Familiarität der Erkrankung also sicher.

An Verwandten wurden untersucht:

Nr. 1.) Tochter (C 1):

Vor einem Jahr wegen "Depression" in der Univ.-Nervenklinik, jetzt ständig nervös und übererregt. Suspekt auf Diabetes, da mit 16 Jahren Schilddrüsen-Erkrankung und Geburten von "überschweren Kindern" (7 1/2 und 8 Pfund Geburtsgewicht.). T 3 = - 5,9.

Nr. 2.) Tochter (C 2):

Suspekt auf diabetische Stoffwechsellage: Übergewicht (75 kg, 160 groß), Hypertonie (RR 190/?), 4 Geburten (Geburtsgewicht der Kinder: 7, 7 1/2, 8 1/2, 10 1/2 Pfund). T 3 = - 7,1.

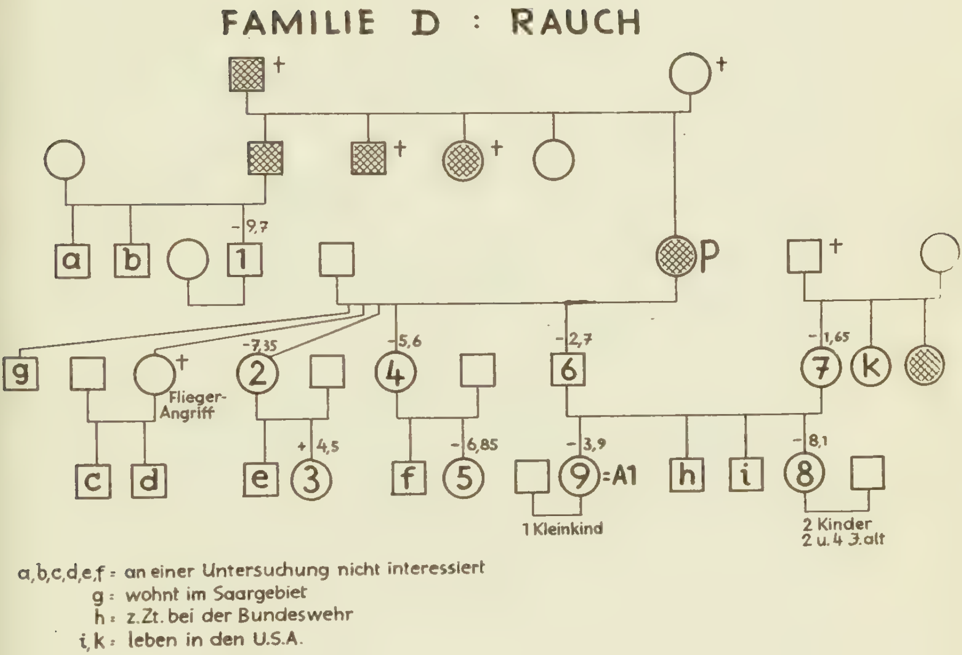
Nr. 3.) Sohn (C 3):

Vor 2 Jahren an einer Encephalitis erkrankt, jetzt "Erkrankung, die dem Formenkreis der Multiplen Sklerose nahesteht", sonst keine Besonderheiten. T 3 = - 4,2.

Nr. 4.) dessen Ehefrau (C 4):

Vor 1 1/2 Jahren "Überfunktion der Schilddrüse", mit THYREOCORDON(R) und LIBRIUM(R) behandelt. Anschließend Fehlgeburt Mens III, Ursache unbekannt. Jetzt Graviditas Mens V, bisher normaler Verlauf. T 3 = - 6,1.

D. Familie Rauch



Ausgangsperson Frau Margarete Rauch. Sie ist 71 Jahre alt. Die Zuckerkrankheit wurde 194o festgestellt. Manifestationsursache "Schreckzucker". Spritzt seitdem Insulin, schon einige Male Coma diabeticum, häufig hypoglykämische Zustände, angeblich ist die Einstellung bei ihr sehr schwierig.

Familiarität der diabetischen Erkrankung stark ausgeprägt. Vater war zuckerkrank, 3 Geschwister sind Diabetiker.

Aus dieser Familie wurden folgende Verwandte untersucht:

Nr. 1.) Sohn des Bruders (D 1):

Anamnestisch o.B. T 3 = - 3,7.

Nr. 2.) Tochter (D 2):

Außer einer Hypertonie (RR 160/?) und einer Gallenblasenentzündung im Alter von 34 Jahren (mit Gelbsucht) keine Besonderheiten. 2 normale Geburten (2.500 und 3.000 g). T 3 = - 7,35.

Nr. 3.) deren Tochter (D 3):

Die Eltern dieses 15 Jahre alten Mädchens geben an, daß diese Probandin ständig feuchte, schwitzige Hände hat und daß sie trotz reichlichen und kräftigen Essens immer Untergewicht hat. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine diabetische Erkrankung. T 3 = + 4,5, also deutlich pathologisch!

Nr. 4.) Tochter (D 4):

Noch nie ernstlich krank gewesen. Nach 1 Fehlgeburt 2 normale Entbindungen (7 1/2 und 6 1/2 Pfund).
T 3 = - 5,0

Nr. 5.) deren Tochter (D 5):

Keine Besonderheiten zu eruieren. T 3 = - 6, 5.

Nr. 6.) Sohn (D 6):

Anamnestisch o.B. T 3 = - 2,7.

Nr. 7.) dessen Ehefrau (D 7):

wurde untersucht, weil ihre Schwester an einer "sehr schweren Form von Diabetes" erkrankt ist. Die Eltern waren angeblich nicht zuckerkrank. - Diese 44jährige Frau hat beträchtliches Übergewicht (80 kg bei 160 cm) und einen erhöhten therapieresistenten Blutdruck (RR 180/?). Nach 3 Fehlgeburten im 3. Monat, deren Ursache nicht bekannt ist, 4 normale Geburten (9, 7, 7, 7 Pfund). Ein gewisser Verdacht auf eine diabetische Stoffwechsellage ist vorhanden. Der Tolbutamid-Test liegt mit T 3 = - 1,05 in der Nähe des Pathologischen.

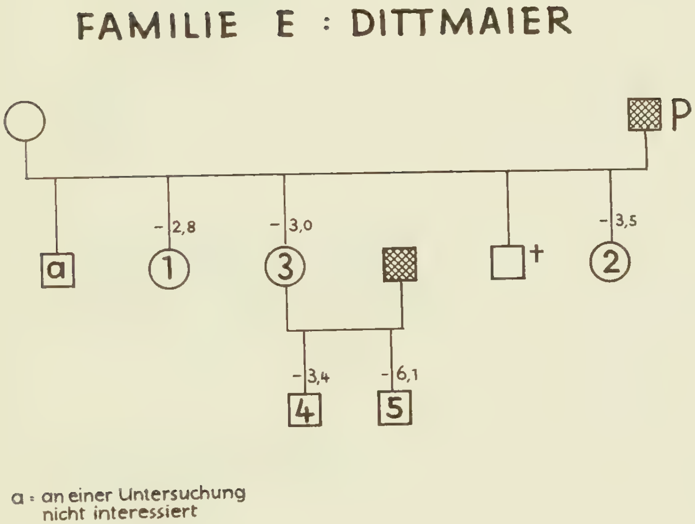
Nr. 8.) dessen Tochter (D 8):

Innerhalb des letzten halben Jahres 18 kg angenommen. 2 normale Geburten (jeweils 8 Pfund). T 3 = - 8,1.

Nr. 9.) dessen Tochter (D 1) = Familie Breideband Nr. 1.

(s.d., T 3 = - 5,5).

E. Familie Dittmaier



Ausgegangen wurde von einem 71jährigen Diabetiker. Nähere Einzelheiten über seine eigene Krankheit bzw. zur Frage der Familiarität derselben konnten leider nicht erhoben werden.

/54

An Verwandten wurden untersucht:

Nr. 1.) Tochter (E 1):

In der Anamnese keine Besonderheiten. Diese 49jährige Frau hat einen Kropf und gibt an, sehr nervös zu sein. Hyperthyreose?Tolbutamid-Test: T 3 = - 2,8.

Nr. 2.) Tochter (E 2):

o.B. T 3 = - 3,5.

Nr. 3.) Tochter (E 3):

Übergewicht (76 kg bei 163 cm Größe). 2 normale Geburten (6 1/2 und 7 1/2 Pfund). Sonst keine Besonderheiten.
T 3 = - 3,o.

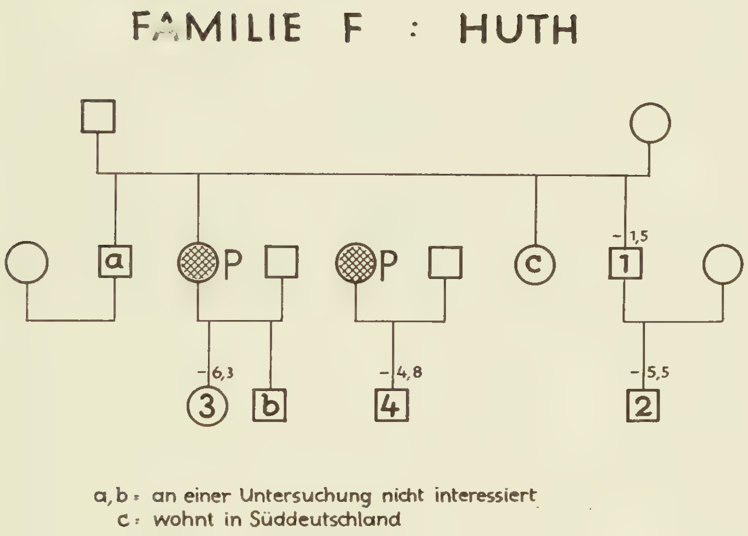
Nr. 4.) deren Sohn (E 4):

Erbliche Belastung vom Vater her und vom Großvater mütterlicherseits. Keine Symptome ersichtlich, die auf D.m. schließen lassen.
T 3 = - 3,4.

Nr. 5.) deren Sohn (E 5):

Erbliche Belastung wie bei 4.). Anamnestisch o.B.
T 3 = - 6,1.

F. Familie Huth



In dieser Familie sind 2 Geschwister Diabetiker. Die Kinder dieser Diabetiker und der Bruder wurden untersucht.

<u>Nr. 1.) Bruder (F 1):</u>

Wurde bereits 1963 vom Hausarzt auf D.m. untersucht, damals Urin-Zucker Ø. Polyurie [illegible] x tägl., vermehrtes Durstgefühl. T 3 = - 1,5, also pathologisch.

<u>Nr. 2.) dessen Sohn (F 2):</u>

Keine Besonderheiten. T 3 = - 5,[illegible].

<u>Nr. 3.) Tochter (F 3):</u>

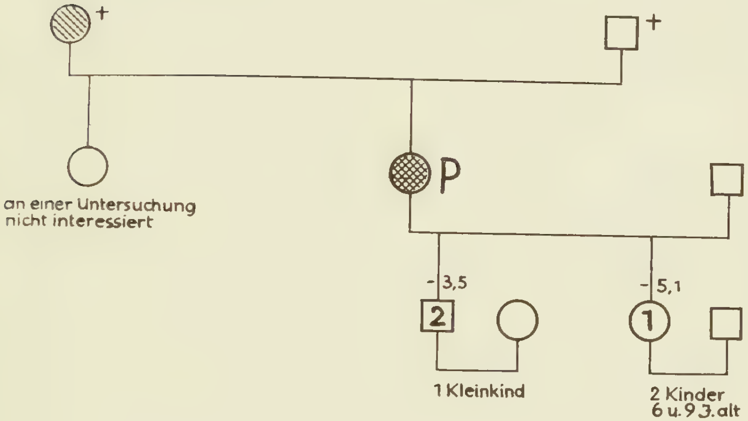
Außer einer leichten Schilddrüsenvergrößerung keine für D.m. suspekte Angaben. T 3 = - [illegible],3.

<u>Nr. 4.) Sohn (F 4):</u>

Nach eigenen Angaben dieses 33jährigen Mannes besteht eine Neigung zur Hyperthyreose. Sonst keine Anzeichen für eine diabetische Stoffwechsellage. T 3 = - 4,6.

G. Familie Jakob

FAMILIE G : JAKOB



Frau Elisabeth Jakob, 62 Jahre alt, vor 10 Jahren an D.m. erkrankt, Manifestationsursache nicht bekannt, anfangs Insulin gespritzt, jetzt orale Behandlung, bei entsprechender Diät (nicht sehr streng), keinerlei Beschwerden oder Komplikationen. Mutter war zuckerkrank.

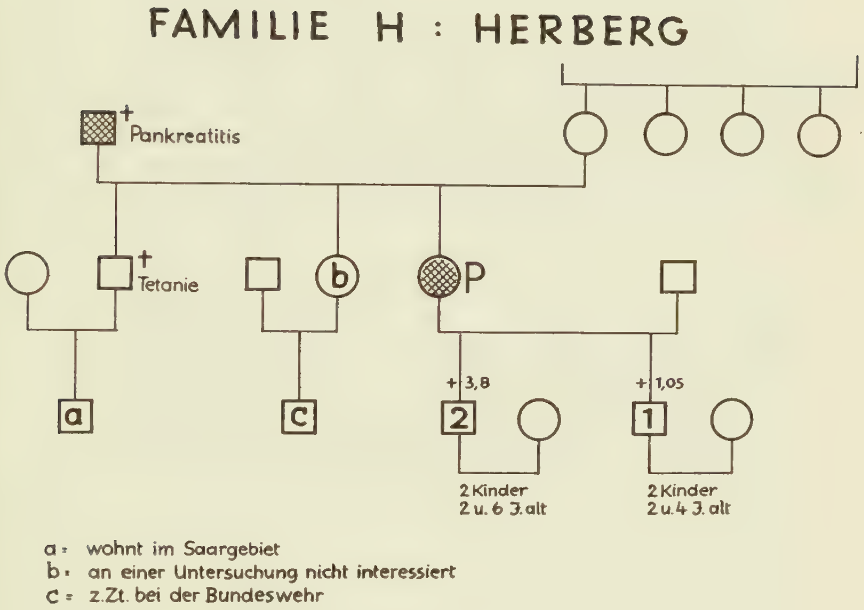
Nr. 1.) Tochter (G 1):

Gibt an, noch nie ernstlich krank gewesen zu sein, 2 normale Geburten (jeweils 6 1/2 Pfund).
T 3 = - 5,1.

Nr. 2.) Sohn (G 2):

Macht einen sehr nervösen Eindruck, die bestehende Hypertonie (RR 200/?) sei auf die Nervosität zurückzuführen, wird aber nicht behandelt. Sonst keine Besonderheiten. T 3 = - 3,5.

H. Familie Herberg



57jährige Frau, bei der die Zuckerkrankheit durch die "Aufregungen der Nachkriegsjahre" auftrat (Mann vermisst, Militärbesatzung). Anfänglich nur sehr wenig Insulin gespritzt, keine Komplikationen. Seit einigen Jahren "Diabetes fast nicht einstellbar", schon einige Male Coma diabeticum, diese Verschlechterung wird auf den ständigen Ärger mit der Schwiegertochter zurückgeführt.

Familiarität der Krankheit nicht sicher, angeblich trat der Diabetes auch beim Vater im Anschluß an eine Pankreatitis auf. In der Familie keine weiteren Erkrankungen an D.m. bekannt.

Nr. 1.) Sohn (H 1):

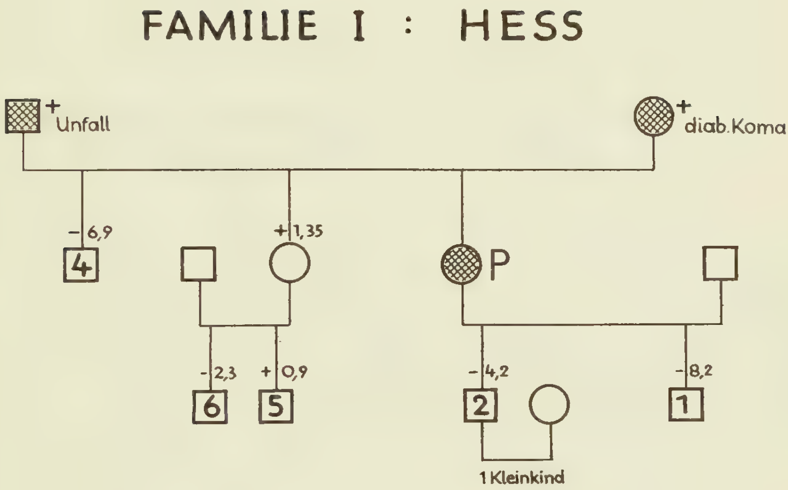
Als Kind Mumps, Pykniker, bei einer Größe von 184 cm, 92 kg schwer, seit 1956 ständige Gewichtszunahme. Bei der geringsten körperlichen Anstrengung Schweissausbruch. Vor 11 Jahren wurde zu niedriger Blutdruck festgestellt, häufig Schwindelanfälle, Blutdruck seit 3 Jahren normal. Trotz dieser auf eine diabetische Stoffwechsellage nicht suspekten Angaben T 3 = + 1,o5, also pathologisch.

Nr. 2.) Sohn (H 2):

Seit etwa 3 Monaten Schmerzen in der linken Oberbauchgegend, vor allem nach den Mahlzeiten (Gemüse). Hat kein ausgesprochenes Durstgefühl, trinkt aber doch täglich 5 - 6 Tassen Tee und 1 Flasche Sprudel.
T 3 = + 3,8, also pathologisch.

/61

I. Familie Hess



Bei Frau Anneliese Hess, 47 Jahre alt, wurde vor 8 Jahren ein D.m. festgestellt, durch sehr starken Durst wurde sie auf die Erkrankung aufmerksam, eine auslösende Ursache ist nicht feststellbar. Von Anfang an wurde Insulin gespritzt. Tabletten haben angeblich keine Wirkung.

/62

Beim Vater wurde im 59. Lebensjahr nach einem Unfall (Brustkorb- und Bauch-Quetschung) ein D.m. festgestellt. Bei der Mutter wurde im 86. Lebensjahr zufällig eine Zuckerkrankheit diagnostiziert.

Aus dieser Familie wurden folgende Verwandten untersucht:

Nr. 1.) Sohn (I 1):

Ohne Besonderheiten T 3 = - 8,2.

Nr. 2.) Sohn (I 2):

Keine Anzeichen, die auf D.m. suspekt sind.
T 3 = - 4,2.

Nr. 3.) Schwester (I 3):

Mit 12 Jahren Gelbsucht. Vor ca. lo Jahren 7 - 8 Furunkel, ansonsten keine Hauterkrankungen. 1958 Uterus-Exstirpation wegen eines Myoms. Im März 1962 in der Univ.-Klinik Urinuntersuchung Zucker Ø, 2 Kinder (Geburtsgewicht jeweils 7 Pfund). Trotz dieser auf D.m. in keiner Weise suspekten Angaben T 3 = + 1,35, also pathologisch.

Nr. 4.) Bruder (I 4):

Vor 1 1/4 Jahren Lungen-Tbc festgestellt. Sonst o.B.
T 3 = - 0,9.

Nr. 5.) deren Sohn (I 5):

Trotz sorgfältiger Erhebung der Anamnese und den derzeitigen Befunden keinerlei auf Diabetes suspekte Befunde.
T 3 = + o,9, also pathologisch.

Nr. 6.) deren Sohn (I 6):

Beträchtliches Übergewicht. Seit 3 Jahren bestehende Hypertonie, praktisch therapieresistent.
T 3 = - 2,3.

D. ERGEBNISSE DER FAMILIENUNTERSUCHUNGEN AUF LATENTEN DIABETES

Ausgangspunkt der Untersuchungen waren 9 manifest an Diabetes mellitus erkrankte Personen. Von diesen ausgehend konnten 4o Blutsverwandte von Diabetikern mit Hilfe des Tolbutamid-Testes untersucht werden.

Davon wurde bei 34 Personen (= 85 %) unter Anwendung des T 3 - Auswertungsergebnisses nach LANGE und KNICK (45) eine im Rahmen des Physiologischen liegende Stoffwechselsituation gefunden. Bei 6 Personen (= 15 %) fiel der Tolbutamid-Test pathologisch aus.

Eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse (T 3 - Werte und deren Beurteilung), über die Diabetes-Manifestations-Ursache bei den an Diabetes erkrankten Familienangehörigen, den Verwandtschaftsgrad zum genetisch diabetisch belasteten Familienmitglied und eine Beurteilung des Körpergewichtes in bezug auf die Körperlänge nach dem SCHALL-INDEX (75) gibt die Tabelle 4.

Die mit dem i.v. Tolbutamid-Test untersuchten Familienangehörigen von Diabetikern wurden in Tabelle 5 nach Alter, Geschlecht und Tolbutamid-Test-Ergebnis gruppiert.

Die sich ergebenden Beziehungen zwischen dem nach dem SCHALL-INDEX bewerteten Körpergewicht und dem Ergebnis des Tolbutamid-Testes sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Für jede der 9 untersuchten Familien wurde in den Tabellen 7 - 1o zusammengestellt, welche der Blutsverwandten (Eltern, Kinder, Geschwister, Großeltern, Enkel, Neffen und Nichten) des an Diabetes mellitus manifest erkrankten Probanden nicht erfaßt werden konnten und welche der erfassten Personen Diabetiker sind bzw. bei welchen Personen der Tolbutamid-Test pathologisch oder normal war.

/64

Hinsichtlich einer weitergehenden statistischen Auswertung der in dieser Erfassung gewonnenen Ergebnisse (Alters- und Geschlechtsgruppierung, Validitäts-Nachweis des T 3 - Wertes, Beziehungen zwischen Nüchternblutzucker und T 3 - Wert etc.) wird zusammen mit Untersuchungen an Fettleberpatienten und "Big-Baby-Müttern" auf die Arbeit von LANGE, KNICK und KAHLERT (46) verwiesen.

Tabelle 4: Übersicht über anamnestische und Befund-Daten der untersuchten Blutsverwandten von Diabetikern

Lfd. Nr.		Geschl.	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes-Manifest.-Ursache des belasteten Familienangeh. bekannt oder unbekannt	Verwandtschaftsgrad zum diabetisch belasteten Familienmitglied	Tolbutamid-Test-Ergebnis (T 3-Wert)	Beurteilung d. Tolb.-Tests Path./normal	Schall-Index
1	A 1	W	25	152	46	bekannt	Enkel	- 3.9	normal	o.99 N
2	A 2	M	27	17o	72	bekannt	Sohn	- 4.o	normal	1.o8 N
3	A 3	M	32	172	8o	bekannt	Sohn	- 4.7	normal	1.16 LF
4	A 4	W	24	165	57	bekannt	Tochter	- 3.75	normal	1.12 LF
5	A 5	W	26	164	62	bekannt	Tochter	- 3.5	normal	1.2o LF
6	A 6	M	31	172	71	bekannt	Sohn	- 1.7	normal	1.o2 N
7	A 7	W	43	162	68	bekannt	Schwester	- 6.5	normal	1.27 MF
8	B 1	W	12	152	39	bekannt	Tochter	- 6.4	normal	o.88 LM
9	B 2	M	15	162	41	bekannt	Sohn	- 8.5	normal	o.69 LM
10	C 1	W	33	176	62	nicht bekannt	Tochter	- 5.9	normal	1.o3 N
11	C 2	W	29	168	75	nicht bekannt	Tochter	- 7.1	normal	1.39 MF
12	C 3	M	27	176	82	nicht bekannt	Sohn	- 4.2	normal	1.16 LF
13	C 4	W	26	167	65	nicht bekannt	Enkel	- 6.1	normal	1.21 LF
14	D 1	M	37	17o	75	bekannt	Neffe	- 9.7	normal	1.o9 N
15	D 2	W	44	16o	52	bekannt	Tochter	- 7.35	normal	o.99 N
16	D 3	W	15	152	39	bekannt	Enkel	+ 4.5	pathol.	o.87 LM
17	D 4	W	46	159	52	bekannt	Tochter	- 5.6	normal	o.98 N
18	D 5	W	12	163	55	bekannt	Enkel	- 6.85	normal	1.15 LF
19	D 6	M	48	176	75	bekannt	Sohn	- 2.7	normal	o.99 N
20	D 7	W	44	16o	8o	bekannt	Schwester	- 1.65	normal	1.51 SF
21	D 8	W	2o	164	48	bekannt	Enkel	- 8.1	normal	o.96 N
22	E 1	W	49	161	55	nicht bekannt	Tochter	- 2.8	normal	o.85 LM
23	E 2	W	45	163	69	nicht bekannt	Tochter	- 3.5	normal	1.o4 N
24	E 3	W	5o	163	78	nicht bekannt	Tochter	- 3.o	normal	1.17 LF
25	E 4	M	2o	18o	85	nicht bekannt	Enkel	- 3.4	normal	1.18 LF
26	E 5	M	19	176	82	nicht bekannt	Enkel	- 6.1	normal	1.19 LF
27	F 1	M	58	173	75	nicht bekannt	Bruder	- 1.5	pathol.	1.oo N
28	F 2	M	25	174	7o	nicht bekannt	Neffe	- 5.5	normal	1.o1 N
29	F 3	W	38	163	75	nicht bekannt	Tochter	- 6.3	normal	1.17 LF
30	F 4	M	33	178	81	nicht bekannt	Sohn	- 4.8	normal	1.o9 N
31	G 1	W	38	17o	69	nicht bekannt	Tochter	- 5.1	normal	1.21 LF
32	G 2	M	3o	16o	75	nicht bekannt	Sohn	- 3.5	normal	1.23 LF
33	H 1	M	38	184	92	bekannt	Sohn	+ 1.o5	pathol.	1.12 LF
34	H 2	M	36	172	75	bekannt	Sohn	+ 3.8	pathol.	1.o6 N
35	I 1	M	19	178	8o	nicht bekannt	Sohn	- 8.2	normal	1.14 LF
36	I 2	M	25	164	67	nicht bekannt	Sohn	- 4.2	normal	1.o8 N
37	I 3	W	54	159	66	nicht bekannt	Schwester	+ 1.35	pathol.	1.25 LF
38	I 4	M	52	168	66	nicht bekannt	Bruder	- 6.9	normal	o.95 N
39	I 5	M	28	176	73	nicht bekannt	Neffe	+ o.9	pathol.	1.o3 N
40	I 6	M	25	17o	93	nicht bekannt	Neffe	- 2.3	normal	1.4o MF

( ) SCHALL-INDEX (75): $\frac{\text{Istgewicht}}{\text{Sollgewicht (Körpergewicht auf Alter und Körperlänge bezogen)}}$

Bewertung:
bis o.91 leichte Magerkeit (LM)
o.92-1.1 normal (N)
bis 1.25 leichte Fettleibigk. (LF)
bis 1.5o mittlere " " (MF)
über 1.5o schwere " " (SF)

Tabelle 5:

Untersuchte Fälle nach Tolbutamid-Test-Ergebnis, Alter und Geschlecht

A l t e r	pathologischer T 3 - Wert			normaler T 3 - Wert		
	männl.	weibl.	Gesamt	männl.	weibl.	Gesamt
bis 19 Jahre	-	1	1	3	2	5
2o - 29 Jahre	1	-	1	6	6	12
3o - 39 Jahre	2	-	2	5	3	8
4o - 49 Jahre	-	-	-	2	5	7
5o - 59 Jahre	1	1	2	1	1	2
G e s a m t	4	2	6	17	17	34

/67

Tabelle 6:

Untersuchte Fälle nach Tolbutamid-Test-Ergebnis und Körpergewicht (bewertet nach dem SCHALL-INDEX)

	untersuchte genetisch belastete Familienangehörige von Diabetikern mit					
	leichter Magerkeit	Normal-Gewicht	leichter Fettleibigkeit	mittlerer Fettleibigkeit	schwerer Fettleibigkeit	Gesamt
normaler Tolbutamid-Test	3	14	13	3	1	34
pathologischer Tolbutamid-Test	1	3	2	-	-	6
Gesamt	4	17	15	3	1	4o

Tabelle 7:

Unter den Eltern und/oder Kindern von 9 manifest an Diabetes mellitus erkrankten Probanden fanden sich:

Familie	Nein	Erfasst				Gesamt-Summe
		Ja				
		Diabetiker	Latenter Diab. (T3-Wert path.)	Stoffwechsel-Gesunde	Summe	
A	2	1	-	5	6	8
B	1	-	-	4	4	5
C	-	1	-	4	5	5
D	1	1	-	5	6	7
E	3	-	-	4	4	7
F	-	-	-	3	3	3
G	-	1	-	3	4	4
H	-	1	2	1	4	4
I	-	2	-	2	4	4
GESAMT	7	7	2	31	40	47

Tabelle 8:

Unter den Geschwistern von 9 manifest an Diabetes mellitus erkrankten Probanden fanden sich:

Familie	Nein	Erfasst					Gesamt-Summe
		Ja					
		Diabetiker	Latenter Diab. (T3-Wert path.)	Stoffwechsel-Gesunde	Summe		
A	-	-	-	1	1		1
B	2	-	-	-	-		2
C	-	-	-	-	-		-
D	-	3	-	1	4		4
E	-	-	-	-	-		-
F	2	1	1	-	2		4
G	1	-	-	-	-		1
H	1	-	-	1	1		2
I	-	-	1	1	2		2
GESAMT	6	4	2	4	10		1[illegible]

Tabelle 9:

Unter den Großeltern, Enkeln, Neffen und Nichten von 9 manifest an Diabetes mellitus erkrankten Probanden fanden sich:

Familie	Nein	Erfasst				Gesamt-Summe
		Ja				
		Diabetiker	Latenter Diab. (T3-Wert path.)	Stoffwechsel-Gesunde	Summe	
A	3	1	-	3	4	7
B	-	1	-	-	1	1
C	6	-	-	-	-	6
D	11	-	1	1	2	13
E	-	-	-	2	2	2
F	1	-	-	2	2	3
G	3	-	-	-	-	3
H	6	-	-	-	-	6
I	1	-	1	1	2	3
GESAMT	31	2	2	9	13	44

Die relativ hohe Anzahl nicht erfasster Personen resultiert in dieser Tabelle aus den unter 10 Jahre alten Enkelkindern, die nur unter ganz besonderen Umständen mit dem Tolbutamid-Test untersucht wurden.

Tabelle 10:

Unter den Eltern und/oder Kindern, den Geschwistern und den Großeltern, Enkeln, Neffen und Nichten von [illegible] manifest an Diabetes mellitus erkrankten Probanden fanden sich:

	Nein	Erfasst				Gesamt-Summe
		Ja				
		Diabetiker	Latenter Diab. (T3-Wert path.)	Stoffwechsel-Gesunde	Summe	
Eltern und/oder Kinder	7	7	2	31	40	47
Geschwister	0	4	2	4	10	10
Großeltern Enkel Neffen Nichten	31	2	2	9	13	44
GESAMT	44	13	6	44	63	107

F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Das Ergebnis dieser Arbeit kann, wenigstens teilweise, mit den Untersuchungen von FAJANS und CONN (19,20) sowie denjenigen von POTE und BROWN (72) verglichen werden:

FAJANS und CONN (19,20) gingen von 553 klinisch gesunden Familienangehörigen von Diabetikern aus und kamen mit Hilfe des Glukose-Toleranz-Testes zu folgenden Ergebnissen:

436 (= 9 %)	der Verwandten :	kein Anhalt für eine Stoffwechselerkrankung
98 (= 18 %)	der Verwandten :	latenter Diabetes
19 (= 3 %)	der Verwandten :	latenter Diabetes wahrscheinlich, aber nicht sicher diagnostizierbar.

Darüber hinaus wurde bei 393 dieser Verwandten von Diabetikern, die keine pathologische Blutzuckerkurve im Glukose-Toleranz-Test aufwiesen, noch eine Cortison-Glukose-Belastung durchgeführt. Sie ergab bei 103 (= 26 %) der Verwandten einen latenten Diabetes.

POTE und BROWN (72) entdeckten mit Hilfe des Tolbutamid-Testes bei 16 (= 21 %) Personen eines 77 Personen umfassenden Kollektivs aus Verwandten von Zuckerkranken, Big-Baby-Müttern und deren Familienangehörigen einen latenten Diabetes.

Es darf also zunächst einmal festgestellt werden, daß es in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von FAJANS und CONN (19,20) sowie von POTE und BROWN (72) mit Hilfe von Belastungs- und Provokations-Tests möglich ist, unerkannte Erkrankungen an Diabetes mellitus bzw. an latentem Diabetes zu diagnostizieren.

Es war u.a. auch die Aufgabe dieser Arbeit, die Verwandten von Zuckerkranken in der bereits geschilderten Weise zu erfassen und sie zu bewegen, zu einer Untersuchung in die Klinik zu kommen. Parallel hierzu wurden sogenannte Big-Baby-Mütter sowie Fettleberkranke nach der gleichen Methode untersucht.

Dieses gesamte diabetessuspekte Kollektiv ist die Grundlage weiterer, über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehender Untersuchungen von LANGE und KNICK (45) sowie von LANGE, KNICK und KAHLERT (46). Über die Schlüsse, welche aus diesen Untersuchungen gezogen werden können und über die Bedeutung des Tolbutamid-Tests und die Validität des Grenzwertes T 3 wurde vorläufig berichtet (Verhandl. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1965) (46).

Eine Stellungnahme zur Frage der Familiarität hat im Rahmen dieser Arbeit keinen Aussagewert, da ausschließlich Familien zu dieser Untersuchung herangezogen wurden, in denen eine Familiarität Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Untersuchungen war.

Ergänzend ist noch zu erwähnen, daß es nicht die Aufgabe dieser Arbeit war, Untersuchungen über die Erbanlage, den Erbmodus, Manifestationsursachen und -raten anzustellen. Der zahlenmäßig begrenzte Personenkreis hätte derartige Aussagen nicht zugelassen.

Werden die untersuchten Personen unter dem Gesichtspunkt der Symptomatik und Befunde betrachtet, die nach MEHNERT (53) und Tabelle 3(Seite 22 dieser Arbeit) für die Erkennung prädiabetischer und latent-diabetischer Zustände verwertbar sind, dann zeigt sich folgendes:

Symptome	Anzahl d. Personen	Tolbutamid-Test
Polydipsie	1	pathologisch
Polydipsie + Polyurie	1	pathologisch
Tot- und Frühgeburten ungeklärter Genese	3	normal
Kinder mit einem Geburtsgewicht über 4500 g	3	normal
endokrine Störungen	3	normal
Übergewicht	17 2	normal pathologisch

Je 1 durch Polydipsie, Polydipsie + Polyurie und 2 durch deutliches Übergewicht auf eine diabetische Stoffwechsellage suspekte Personen wiesen einen pathologischen Tolbutamid-Test auf. Bei allen anderen Probanden mit suspekten Symptomen und Befunden war der Tolbutamid-Test normal.

Die Auswertung der Fragebogen derjenigen Personen, bei denen ein bisher nicht bekannter latenter Diabetes festgestellt wurde, ergab folgende Befunde:

D. Familie Rauch,	Nr. 3:	keine Anhaltspunkte für Diabetes
F. Familie Huth,	Nr. 1:	Polyurie, Polydipsie
H. Familie Herberg,	Nr. 1:	keine sicheren Anhaltspunkte für D.m.
H. Familie Herberg,	Nr. 2:	Polydipsie
I. Familie Hess,	Nr. 3:	keine sicheren Anhaltspunkte für D.m.
I. Familie Hess,	Nr. 5:	keine sicheren Anhaltspunkte für D.m.

Diese Feststellungen legen die Annahme nahe, daß mit Ausnahme der Polydipsie alle anderen auf eine diabetische Stoffwechselstörung hinweisenden Symptome und Befunde keinen sicheren Beweis für einen latenten Diabetes darstellen. Umgekehrt schließt das völlige Fehlen derselben einen latenten Diabetes nicht aus.

Bei den bisher nicht bekannten und durch diese Untersuchung entdeckten an latentem Diabetes Erkrankten (= ⊕ ⊞) ergibt sich folgende erbliche Belastung:

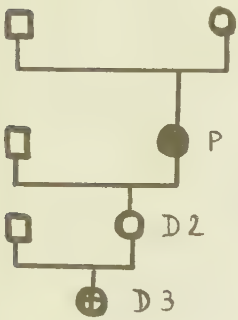
<u>Erläuterung der in den nachfolgenden Skizzen verwendeten Symbole:</u>

□ ○ männlich/weiblich. Gesunde Familienangehörige

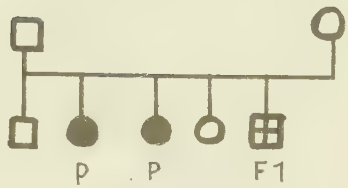
■ ● manifest an Diabetes mellitus erkrankte Familienangehörige

⊞ ⊕ durch den Tolbutamid-Test entdeckte Erkrankungen an latentem Diabetes mellitus

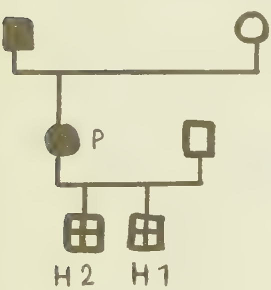
D. Familie Rauch, Nr. 3
(D 3)



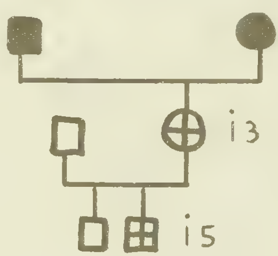
F. Familie Huth, Nr. 1
(F 1)



H. Familie Herberg, Nr. 1 und 2
(H 1 und H 2)



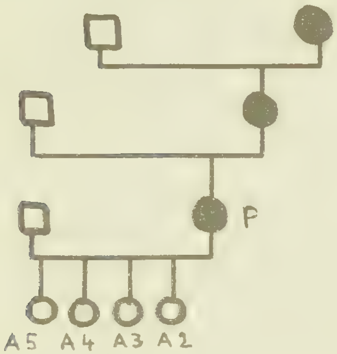
I. Familie Heß, Nr. 3 und 5
(I 3 und I 5)



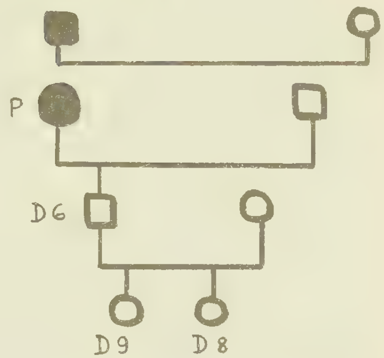
Während aber mit Ausnahme von F, wo die Eltern und Großeltern gesund sind, bei D die Mutter, die Großmutter und der Urgroßvater
bei H die Mutter und der Großvater
und bei I beide Eltern

Diabetiker sind, wurde bei anderen Probanden, die eine ähnlich starke erbliche Belastung zeigen, kein pathologischer Befund erhoben:

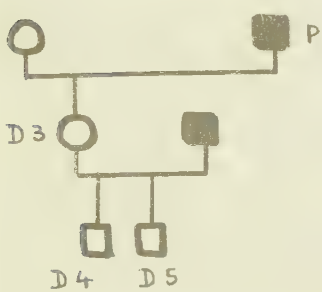
A. Familie Breideband, Nr. 5
(A 5)



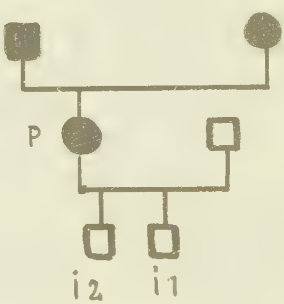
D. Familie Rauch, Nr. 8 und 9
(D 8 und D 9)



E. Familie Dittmaier, Nr. 4 und 5
(E 4 und E 5)



I. Familie Hess, Nr. 1 und 2
(I 1 und I 2)



Die nicht restlos geklärten Fragen hinsichtlich des Erbganges und der Penetranz sowie die Verschiedenartigkeit der Manifestationsursachen dürften die Gründe dafür sein, daß - wie obige Beispiele zeigen - keine Prognose über die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit Sicherheit gestellt werden kann.

Es muß daraus der Schluß gezogen werden, daß weder von in der Anamnese erhobenen suspekten Befunden noch aus vorhandenen Symptomen auf einen latenten Diabetes mellitus mit Sicherheit geschlossen werden kann. Auch aus der Tatsache der erblichen Belastung lassen sich über die Höhe des Erkrankungsrisikos keine sicheren Angaben machen.

Die Tatsache aber, daß es durch den Tolbutamid-Test möglich ist, latent-diabetische Zustände zu erfassen und das Ergebnis dieser Untersuchung, das eine Quote von 15 % latent-diabetisch Erkrankter in belasteten Familien zeigt, rechtfertigen wohl die Forderung nach geeigneten Maßnahmen, um einem weiteren Anstieg der Zahl der an Diabetes mellitus Erkrankten Einhalt zu gebieten.

Da bekanntlich das Erkrankungsrisiko bei erblich belasteten Verwandten von Diabetikern besonders hoch ist, sollte diesem Personenkreis eine besondere Betreuung zuteil werden. Die Notwendigkeit, die Zweckmäßigkeit und ein möglicher Erfassungsweg für größere "Diabetes-Detection-Drives" dürfte aus diesen Ausführungen ersichtlich geworden sein. Das von uns geübte Diabetes-Vorsorgeuntersuchungs-Verfahren hätte den Vorteil, latente Diabeteserkrankungen festzustellen, die Präventivmedizin könnte also mit dem Ziel, eine Diabetes-Manifestation zu verhindern, noch früher einsetzen. Als therapeutisch-prophylaktische Maßnahmen verblieben Diät, Gewichtsreduktion, frühzeitige orale Substitutionstherapie mit Sulfonylharnstoffderivaten und Komplikations-Prophylaxe.

/78

F. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitenden Ausführungen über die Diabeteshäufigkeit in der Bevölkerung, die Gründe für den Anstieg der Morbidität, die Heredofamiliarität, die Erbanlage, den Erbmodus, die Manifestationsursachen, die Verbreitung in Beziehung zu den ABO-Blutgruppen, die Antizipationsthese, das Erkrankungsrisiko und die Erbprognose, die Verlaufsphasen des Diabetes mellitus, den Status praediabeticus, die Bedeutung der Belastungsversuche und latenter Diabetes wird darauf hingewiesen, daß die aus der Literatur gewonnenen theoretischen und klinischen Erkenntnisse keine Möglichkeit zur sicheren Früherkennung diabetischer Stoffwechsellagen aufzeigen. Auch die Erforschung des Prädiabetes hat noch eine in dieser Beziehung nur geringe praktische Bedeutung.

Es wird ein Weg aufgezeigt, in Familien-Serien-Untersuchungen latent-diabetische Zustände bei diabetisch belasteten Familienangehörigen aufzudecken.

Von manifest an Diabetes mellitus Erkrankten ausgehend, wurden deren Blutsverwandte persönlich besucht. Sie wurden über die Bedeutung einer Diabetes-Vorsorge-Untersuchung bei erblich belasteten Familienangehörigen von Zuckerkranken unterrichtet und mit Hilfe des Tolbutamid-Testes überprüft.

In 9 verschiedenen Familien wurden 4o blutsverwandte Familienangehörige von Zuckerkranken 6 Personen mit einem latenten Diabetes mellitus gefunden.

Über allgemeine Erfahrungen, die bei der Durchführung dieser Studien gemacht wurden, wurde berichtet.

Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die Frage diskutiert, ob eine solche Erfassungsaktion dazu geeignet ist, auch einen größeren Kreis diabetes-suspekter Kollektive oder normale Bevölkerungsangehörige zu testen und damit einen Beitrag zur Diabetes-Prophylaxe im Sinne einer Vorsorge-Untersuchung zu leisten.

[illegible]

Anlagen, Anschreiben für die Diabetes-Such-Aktion, Erhebungsbogen und Familien-

Anlage 1

II. Med. Univ. Klinik und Poliklinik
Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich

65 Mainz, den
Langenbeckstr. 1

Da Sie seit einiger Zeit in der Medizinischen Poliklinik der Mainzer Universitätskliniken wegen Ihres Diabetes behandelt werden, haben Sie sicherlich schon erfahren, daß nahe Blutsverwandte (Geschwister, Kinder und Enkelkinder) von Diabetespatienten relativ häufig zu dieser Krankheit neigen. Deswegen möchten wir Sie darauf hinweisen, daß die Möglichkeit besteht, auf eine eventuelle erbliche Belastung untersucht zu werden, damit vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden können. Wir empfehlen Ihnen, von dieser Untersuchungsmöglichkeit, die etwa 1 Stunde in Anspruch nimmt und nicht belastet, Gebrauch zu machen und einen Termin über die II. Med. Univ. Klinik, Frl. Simon, Tel. 8131, App. 631 oder schriftlich über die Adresse OA. Prof. B. Knick, 65 Mainz, Langenbeckstr. 1, zu vereinbaren. Teilen Sie uns bitte auch mit, ob Sie hierzu besondere Beratungsfragen haben. Ein Mitarbeiter unserer Klinik ist gern bereit, Sie aufzusuchen und persönlich zu beraten.

Auf Wunsch senden wir das Untersuchungsergebnis gern auch Ihrem Hausarzt.

Mit vorzüglicher Hochachtung
gez. Prof. Dr. B. Knick

/ ..

Anlage 2

II. Med. Univ. Klinik und Poliklinik
Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich

65 Mainz, den
Langenbeckstr.

Sehr verehrte Frau .....
Sehr geehrter Herr .....

Sie waren vor einiger Zeit als Patient zur Diabetes-Einstellung in unserer Klinik.

Wir erlauben uns, Sie heute darauf hinzuweisen, daß in Absprache mit dem Deutschen Diabetikerbund die Möglichkeit einer

Diabetes Vorsorge-Untersuchung und -Beratung
für die Blutsverwandten von Zuckerkranken

besteht.

Wir würden es begrüßen, wenn Ihre nahen Verwandten (Kinder, Geschwister, Enkelkinder etc.) von dieser Untersuchungsmöglichkeit Gebrauch machen würden, damit auch vorbeugend Ratschläge für evtl. diabetisch belastete Familienmitglieder erteilt werden können.

Diese in keiner Weise belastende Untersuchung würde etwa 1 Stunde in Anspruch nehmen. Auf Wunsch würden wir das Ergebnis dieser Untersuchung auch Ihrem Hausarzt mitteilen.

Ein Mitarbeiter der Klinik wird sich erlauben, Sie in den nächsten Tagen einmal persönlich aufzusuchen. Wir bitten darum, daß er mit Ihnen nähere Einzelheiten besprechen darf und weisen darauf hin, daß dieses Gespräch der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt.

Mit vorzüglicher Hochachtung
gez. Prof. Dr. B. Knick

Anlage 3

Familien-Name

bei verheirateten Frauen
Geburts-Name

Vorname

geboren am Alter

Wohnung

Hausarzt

Familien-Anamnese

wurde bereits eine Diabetes-Untersuchung durchgeführt?
wann wo Ergebnis

Tolbutamid-Test durchgeführt am

Ergebnis

Anlage 4

II. Med. Univ. Klinik und Poliklinik
Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich

65 Mainz, den 1o.6.1964
Langenbeckstraße 1

Bescheinigung

Herr Hans Walther, Ingelheim, Turnierstr.35, ist als Gastarzt im Auftrag der II. Med. Univ. Klinik und Poliklinik Mainz in der Diabetes-Fürsorge tätig.
Ich bestätige hiermit, daß Herr Walther berechtigt ist, in Familien von Diabetikern für Diabetiker-Vorsorge-Untersuchungen und Vorbehandlungen Besprechungen und Beratungen abzuhalten.
Die Herrn Walther von Patienten gegebenen Auskünfte unterliegen in vollem Umfange der ärztlichen Schweigepflicht.

gez. Prof. Dr. Knick
Oberarzt der Klinik

1) Kinderkrankheiten, spez. Mumps

2) Größe Gewicht Konstit.-typ

Blutdruck Schwindelanfälle Schlaganfälle

auffallende Gewichtszunahme
" Gewichtsabnahme
" Wachstumsschübe

3) Neigung zu leichter Ermüdbarkeit
" " Verstopfung oder Durchfall
" " Polyurie

4) Durst Hunger
Appetit

5) durchgemachte Krankheiten, spez. Leber- und Gallenwegerkrankungen

6) Dermatosen (Furunkel, Ekzem, offene Beine, Pruritus, trockene Lippen)

7) Neigung zu Neuritiden (Ischias, Hexenschuß)

8) Augenkrankheiten (Star, Sehvermögen)

9) bei Frauen: Menarche
Menopause
Früh-, Fehl-, Tot-Geburten
Mißbildungen bei Kindern
Geburtsgewicht der Kinder

10) Schilddrüsen-Erkrankungen (Struma, Exophthalmus)

11) Gicht

12) arterielle Durchblutungsstörungen (kalte Füße, Claudicatio intermitt.)

13) Neigung zu hypoglykämischen Zuständen (Insulinkrankheit) Schweißausbrüche, Muskelschwäche, innere Unruhe, Krämpfe, Zittern

14) sonstiges

○ : weiblich ● } Diabetiker
□ : männlich ■ }

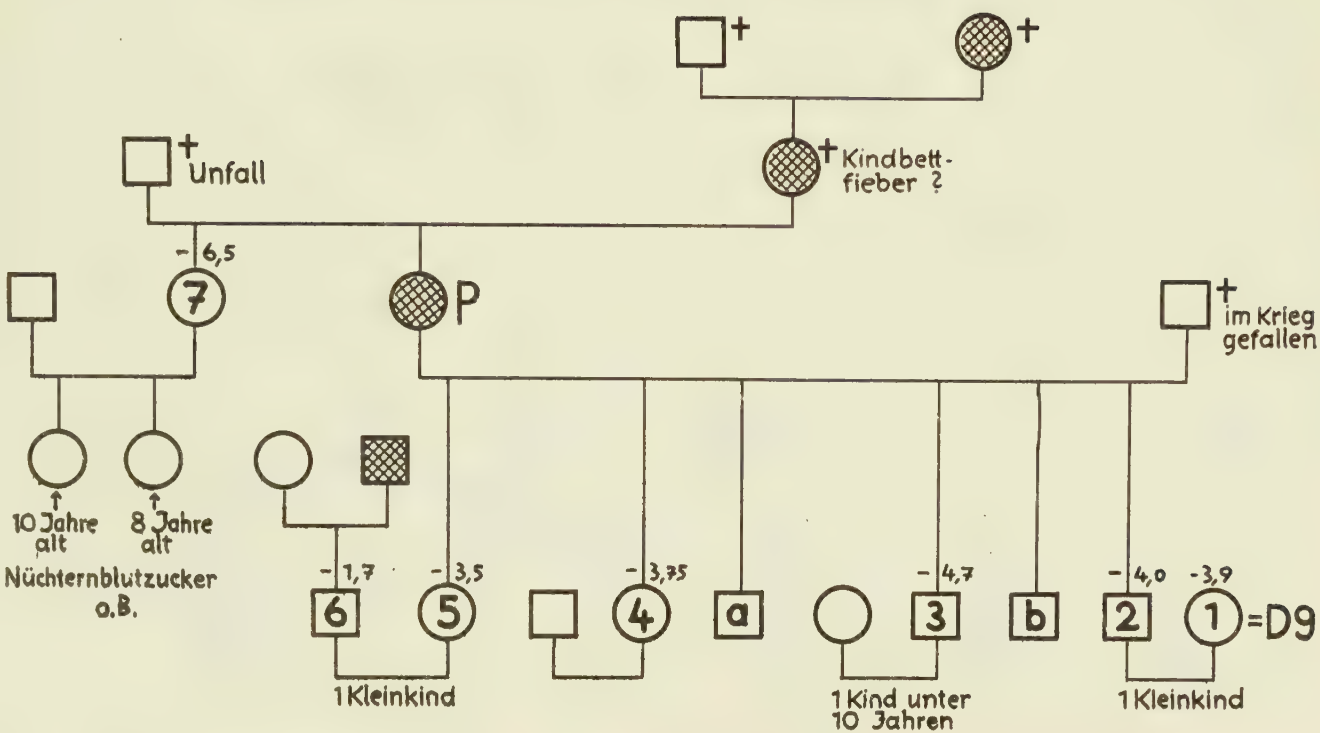
+ : verstorben. Soweit bekannt: Todesursache

P : Proband. Diabetiker, von dem bei der Erfassung seiner Verwandten ausgegangen wurde.

② [7] : Die Zahl in ○□ gibt die Nummer an, mit der die betr. Person in der Übersicht (Tab.4) und im Erhebungsbogen gekennzeichnet ist.

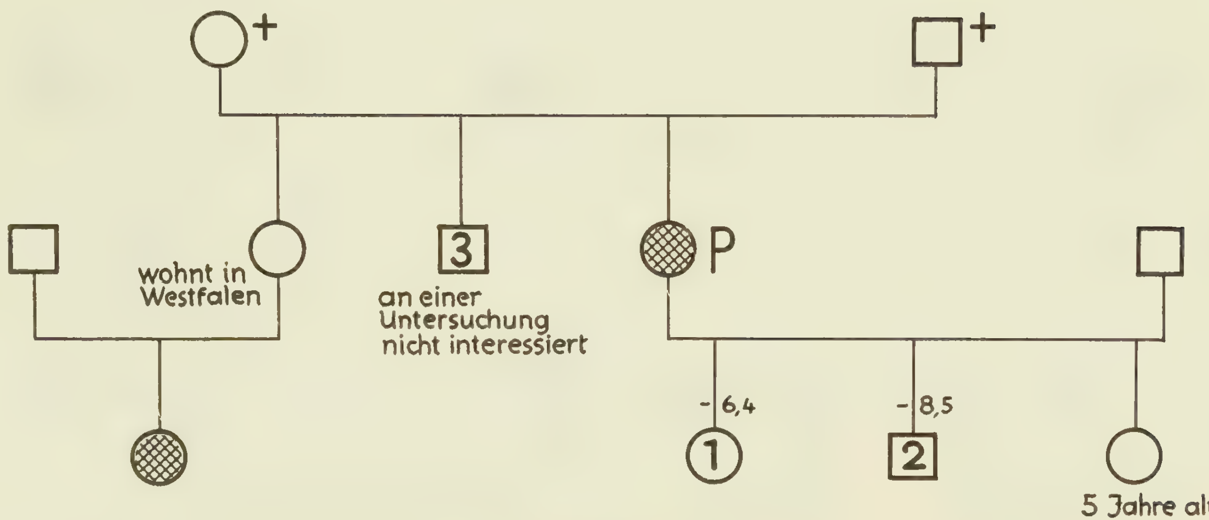
-1,7 +3,8
○ □ : Die über ○□ stehende Zahl gibt das Tolbutamid-Test-Ergebnis an.

FAMILIE A : BREIDEBAND

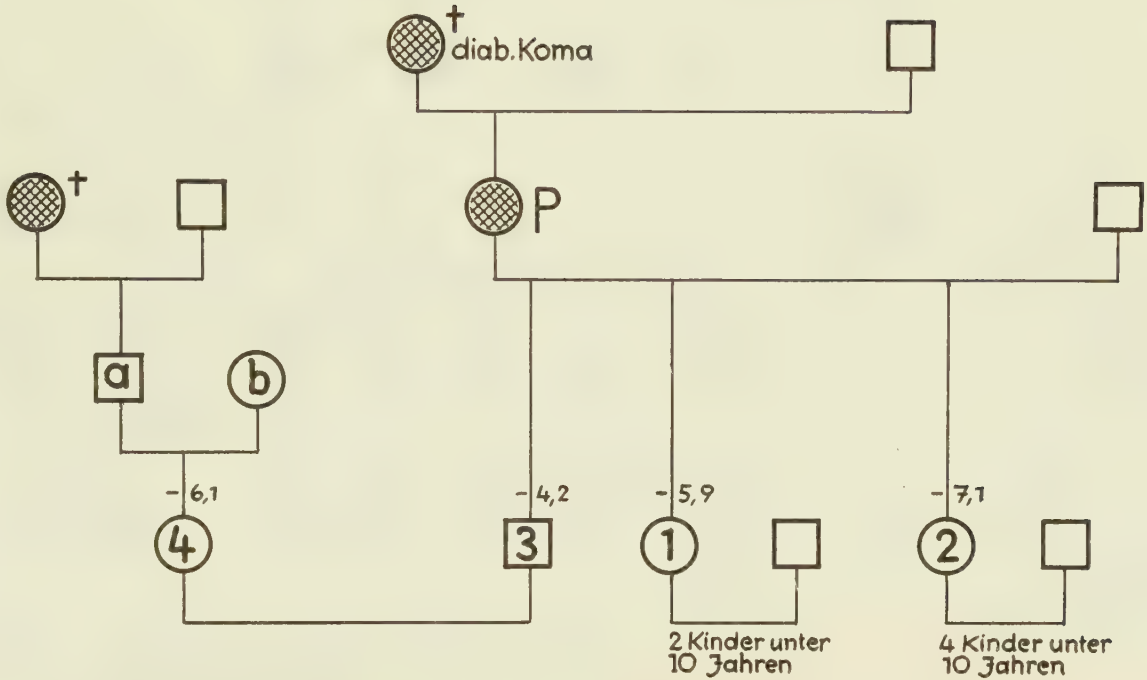


a : z.Zt. im militärischen Dienst
b : an einer Untersuchung nicht ir. .ressiert

FAMILIE B : HOHE

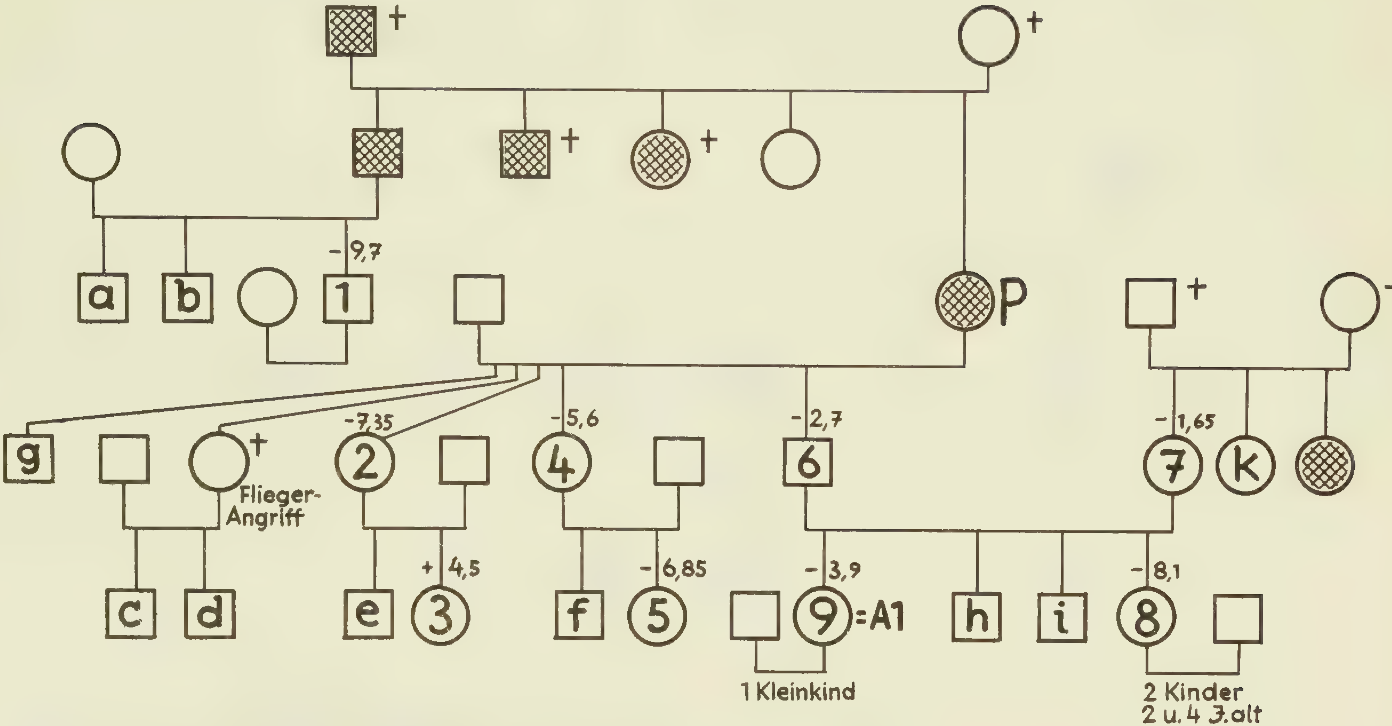


FAMILIE C : HOLZ



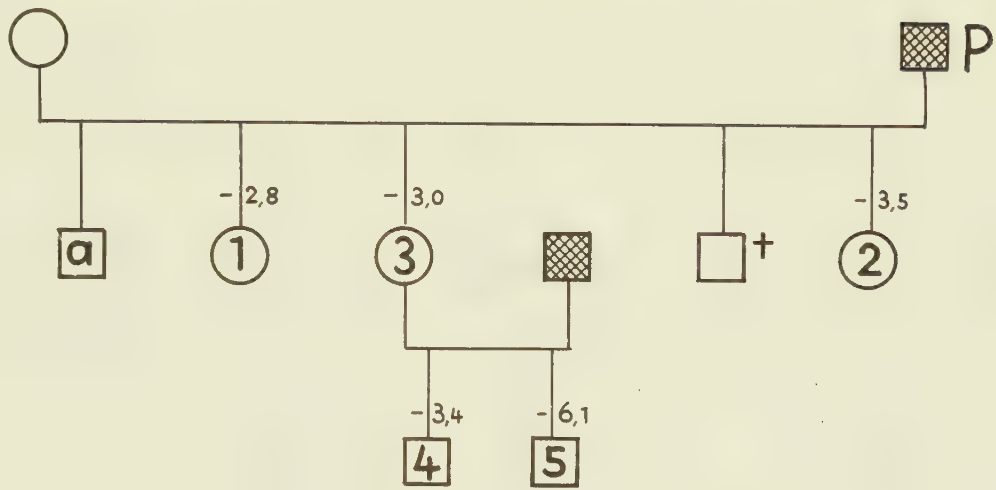
a: an einer Untersuchung nicht interessiert

FAMILIE D : RAUCH



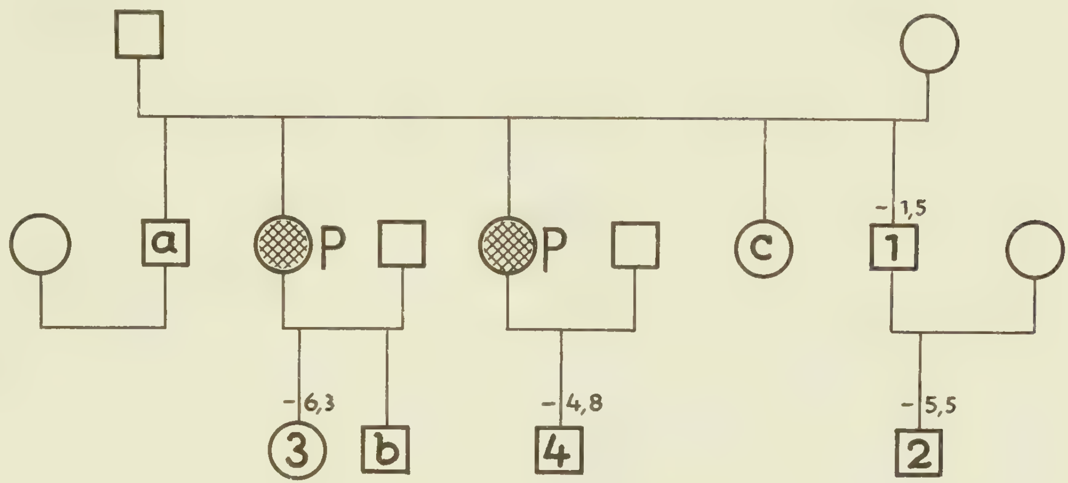
a,b,c,d,e,f : an einer Untersuchung nicht interessiert
g : wohnt im Saargebiet
h : z.Zt. bei der Bundeswehr
i,k : leben in den U.S.A.

FAMILIE E : DITTMAIER



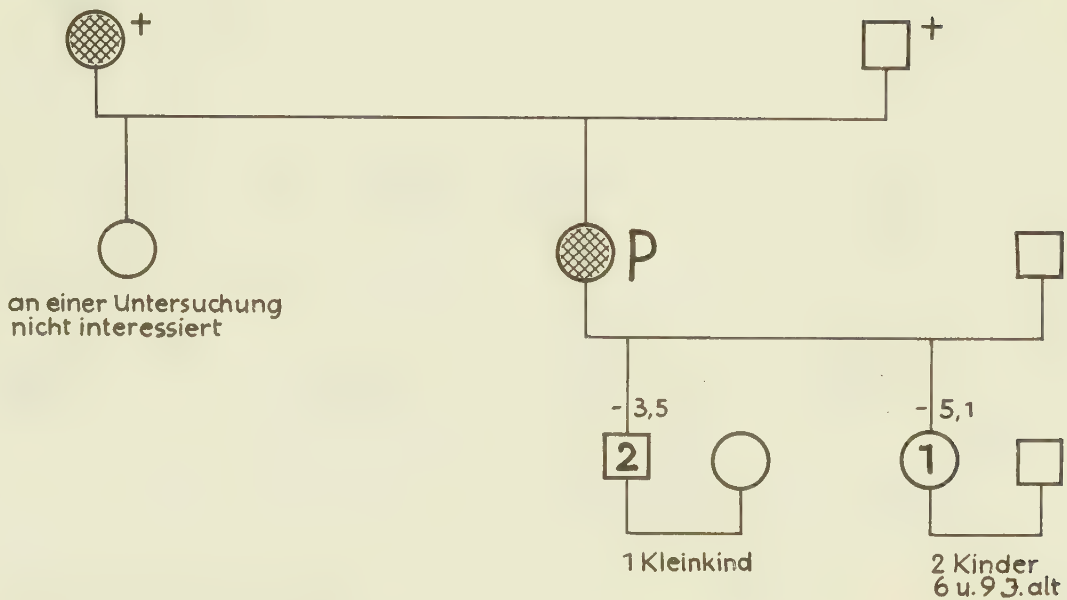
a = an einer Untersuchung nicht interessiert

FAMILIE F : HUTH

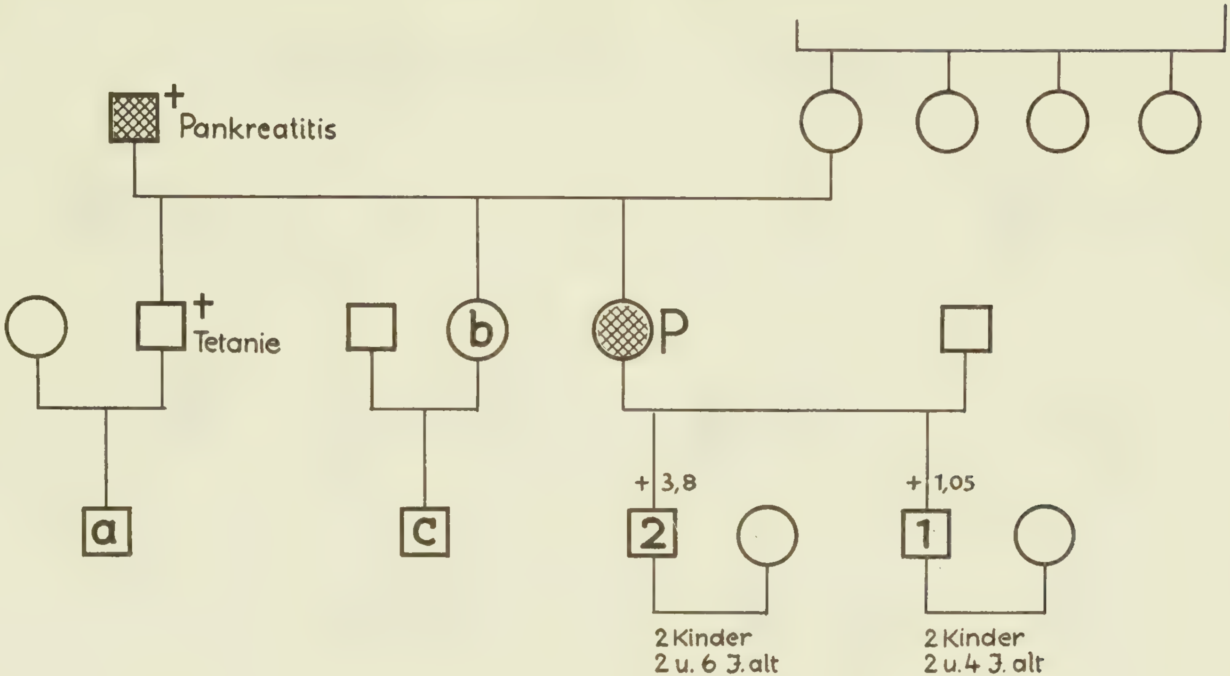


a,b = an einer Untersuchung nicht interessiert
c = wohnt in Süddeutschland

FAMILIE G : JAKOB

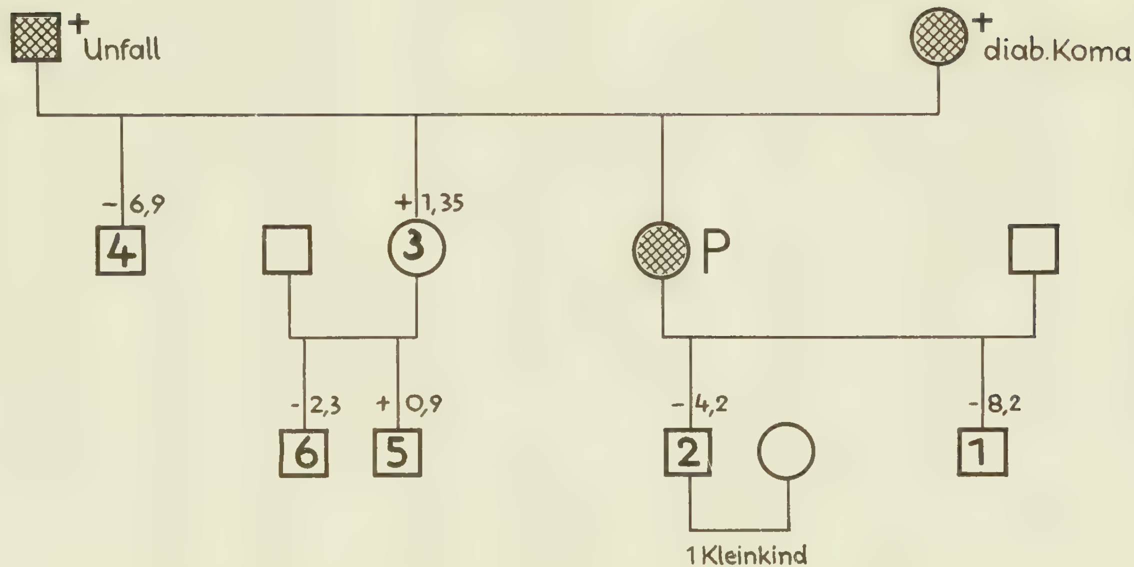


FAMILIE H : HERBERG



a = wohnt im Saargebiet
b = an einer Untersuchung nicht interessiert
c = z.Zt. bei der Bundeswehr

FAMILIE I : HESS



H. LITERATUR - VERZEICHNIS

1) ANDERSEN, J. and E. LAURITZEN: Blood groups and diabetes mellitus. Diabetes, The Journal of the american diabetes association, Vol. 9, No. 1, 20-24 (1960)

2) BAIER, H., B. KNICK, A.v.d. EMDEN, J. RUCKES: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes. Med.Welt (Stuttg.) 1964, 1813-1822 und 1861-1864

3) BARTELHEIMER, H.: Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel, Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. 59, 595 (1940)

4) BAUER, J.: Insuffizienz der Homöostase als konstitutionelle Krankheitsursache. Der Vererbungsmodus des konstitutionellen Diabetes mellitus. Wiener Ztschr. f. inn. Med. 44, 389-395 (1963)

5) BRANDT, L., A. NORDEN, B. SCHERSTEN and N. TRYDING: A Diabetes detection campaign in Southern Sweden. Acta Medica Scandinavica Vol. 176, fasc. 5, 555-561 (1964)

6) BRAUNSTEINER, H., S. SAILER, F. SANDHOFER: Das Problem des latenten Diabetes. Dtsch.med.Wschr. 90, 1264-1265 (1965).

7) CAMERINI-DAVALOS, R.A.: Long-term problems: Prediabetes. in: Diabetes mellitus, Diagnosis and Treatment. T.S. Danowsky, Ed. Americ. Diabet. Ass., N.Y. 1964, p. 195

8) CAMERINI-DAVALOS, R.A.: Vortr. Symp. Nr. 9: Genetics and early course of diabetes mellitus. V. Congr. Internat. Diab. Fed., Toronto 1964 (im Druck)

9) CAMERINI-DAVALOS, R.A., J.B. CAULFIELD, S.B. REES, J. LOZANO-CASTANEDA, S. NALDJIAN, A.MARBLE: Diabetes, N.Y., 12, 508 (1963)

10) CLARKE, C.A.: The Genetics of Diabetes mellitus. Diabetes, The Journ. of the americ. Diabet. Assoc., Vol. 10, Nr. 3, 175-177 (1961)

11) CONSTAM, G.R. and J.P. HABICHT: The intravenous Tolbutamide response test in the diagnosis of Diabetes mellitus. IV. Congr. de la Féderation Internationale du Diabète. Genève 1961.

12) CONSTAM, G.R.: Diabetes und Schwangerschaft, A.Intern-medizinische Probleme, Gynaecologia Vol. 159, No. 4, 193-214 (1965)

13) DITSCHUNEIT, H.: Habilitationsschrift Frankfurt/Main 1964

14) DITSCHUNEIT, H., E.F. PFEIFFER, R. CUNDET, H. KOLB, CH. WAHL, W.H. ROTT: I. Symp. Dtsch.Diab.Kom., Fortschritte der Diabetesforschung. Düsseldorf 1962, Oberdisse-Jahnke, Hgb., Thieme-Stuttgart 1963, p. 37

15) DITSCHUNEIT, H., H. KOLB, CH. WAHL, R. MARCOS, W.H. ROTT, E.F. PFEIFFER: 1o. Symp. Dtsch.Ges. Endokrinol., Wien 1963, Springer Berlin 1964, p. 26o

16) DITSCHUNEIT, H., K. JUNG, G. MARTINEK, H. KOLB, R. ZIEGLER, R. ROADT, H.J. PALLASKE, U. BROGHAMMER: 22. Tagg. Dtsch.Ges. f. Verdauungs- und Stoffw.-Krankh., Wiesbaden 1964 (im Druck)

17) DITSCHUNEIT, H., H. MARCOS, F. MELANI, R. ZIEGLER, G. MACHT, H. KOLB, D. GRIEBNER, D. BERG, E.F. PFEIFFER: V. Congr. Internat. Diab. Fed., Toronto 1964, Abstr. Nr. 135 (im Druck)

18) DITSCHUNEIT, H.: Die Diagnostik des Prädiabetes. Klin.Wschr. 43, 639-64o (1965)

19) FAJANS, S.S. and J.W. CONN: Comments on the cortisone glucose tolerance test. Diabetes 1o, 63 (1961)

20) FAJANS, S.S. and J.W. CONN: Prediabetic conditions and early detection of diabetes. IV Congr. Internat. Diab. Fed., Genf 1961. Editions Médecine et Hygiène, Genève Vol. I, 1961.

21) FREUDENBERG, K.: Das Sterbealter der Diabetiker. Med. Welt 1, 66-7o (196o)
Falsche statistische Schlüsse aus dem durchschnittlichen Sterbealter bei malignen Tumoren und bei Diabetes. Med.Welt 11, 541-544 (1964)

22) GRAFE, E. und J. KÜHNAU: Handbuch der inneren Medizin, Band VII/2, S. 1o6, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

23) GRUNNET, J.: Heredity in Diabetes mellitus, Acta genet. 7, 97 (1957)

24) GÜNTHER, O.: Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Klasse für Medizin. Jahrgang 196o, Nr. 5. Akademie-Verlag Berlin 1961 Seite 13.

25) GÜNTHER, O.: siehe 19, Seite 25

26) GÜNTHER, O.: Probleme der Genetik des Diabetes mellitus. Der Internist 4, 374-384 (1963)

27) GÜNTHER, O.: siehe 19, Seite 54 ff.

28) GÜNTHER, O.: siehe 21, Seite 38o

29) GÜNTHER, O.: siehe 21, Seite 378

30) GÜNTHER, O.: siehe 19, Seiten 26, 36, 37, 39

31) HARRIS, H.: The Incidence of parenteral consanguinity in diabetes mellitus. Ann. of Eugen. 14, 293 (1949)

32) HAUSBERGER F.X. und I. RAMSAY: zitiert nach HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. 5. Aufl., S. 877. Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1957

33) HÜTER, K.A. und H. BLANK: Untersuchungen zur Frage Prädiabetes und Schwangerschaft. Verh-Dtsch.Ges.Gynäk. u. Geburtsh., München 1960. Arch. Gynäk. 195, 415 (1961)

34) HUGGET, A.ST.G. and D.A. NIXON: Use of glucose-oxidase, per-oxidase and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose. Lancet II, 368 (1957)

35) HANHART, E.: Erbpathologie des Stoffwechsels. Handbuch der Erbbiologie des Menschen Bd. IV/2, S. 674. Berlin Springer Verlag 1940. Verh. Dtsch.Ges. Verdauungs- und Stoffw.Krankh. 16, 22 (1952)

36) HANHART, E.: Nachweis der vorwiegend einfach-recessiven Vererbung des Diabetes mellitus. Erbarzt 6, 5 (1939). Zur Vererbung des Diabetes mellitus. Schweiz.Med.Wschr. 81, 1127 (1951)

37) HANHART, E.: Die erbliche Anlage der Zuckerkrankheit, Verh.Dtsch.Ges. f. Verdauungskrankh. 16, 22 (1952)

38) HANHART, E.: siehe 32

39) JAHNKE, K. und K. OBERDISSE: Die Begutachtung des Zusammenhangs zwischen Trauma und Diabetes mellitus. Dtsch.med.Wschr. 49, 2358-2365 (1961)

40) JOSLIN, E.P., H.F. ROOT, P. WHITE, A. MARBLE: The treatment of diabetes mellitus. loth Ed. lea, Febiger, Philadelphia 1959.

41) KAEDING, A.: Die Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Diabetiker 14 (1964), 107 zitiert in Med. Klin. 60, No. 7, S. 636 (1965)

42) KATSCH, G.: Zivilisationsschäden und Diabetes. Seite 9, Verl. Georg Thieme, Leipzig 1957.

43) KNICK, B., H. BAIER, D. BEHRENS, H. JÄGER, J. RUCKES: Die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten bei Stoffwechselgesunden, Diabetikern und Leberkranken. Med.Welt 54, 1009-1014 (1963).

44) KRIES, I.von: Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus. J.menschl.Vererb.- u. Konstitutionslehre 31, 406 (1953)

45) LANGE, H.J. und B. KNICK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests. Med.Klinik 59, 1975-1978 (1964).

46) LANGE, H.J., B. KNICK, H. KAHLERT: Validitätsprüfung eines neuen graphischen Auswertungsverfahrens (T 3) des intravenösen Tolbutamid-Tests an diabetessuspekten Kollektiven (Diabetikerfamilien, Big-Baby-Mütter, Fettleberkranke)
Verh.Dtsch.Gesellsch.f.Innere Med. 71. Bd. 1964 (im Druck)

47) LEMSER, H.: Untersuchungsergebnisse an diabetischen Zwillingen. Münch.med.Wschr. 1811 (1938)

48) LEVIT, S.G. and L.N. PESSIKOVA: Genetics of Diabetes mellitus. Proc.Maxim Gorky Medico-Biolog.Inst., Moscow 3, 132 (1934). Zitiert nach HARRIS, H.: The familial distribution of diabetes mellitus: a study of the relations of 1241 diabetic persons. Ann. of Eugen. 15, 95 (1950)

49) LEX, G.: Diabetes mellitus bei Zwillingen. Inaug.Diss. Greifswald 1961

50) MACAFEE, A.L.: Blood groups and diabetes mellitus. Journ. of Clinical Pathology Vol. 17, 39-41 (1964)

51) MÄHR, G.: Die Verteilung der ABO-Blutgruppen beim Diabetes mellitus. Wien.klin.Wschr. 30, 536-538 (1959)

52) MARTIN, D.B., A.E. RENOLD, Y.M. DAGENAIS: An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. Lancet 1958/II, 76-77

53) MEHNERT, H.: Prädiabetes, Dtsch.med.Wschr. 14, 688-692 (1964)

54) MELANI, F., H. DITSCHUNEIT, H.H. DITSCHUNEIT, A. MUCCI, E.F. PFEIFFER: 10. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol., Wien 1963, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, p. 252

55) MELANI, F., R. CONRADS, A. SARTORY, F. SORGE, H. DITSCHUNEIT, E.F. PFEIFFER: Untersuchungen und quantitativer Nachweis von Wachstumshormonen beim Menschen. XI. Symp. Dtsch.Ges.Endokrinol., Düsseldorf 1964, p. 29

56) OBERDISSE, K.: Aktuelle Probleme der Diabetesforschung. Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 98, S. 11. Westdeutscher Verlag Köln und Opladen 1961

57) OBERDISSE, K., H. BLANK und K.A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Stoffwechsellagen. 4. Kongreß der Internationalen Diabetes-Föderation Genf 1961. In: Verhandlungen S. 206. Genf: Médecine et Hygiène 1961.

58) OBERDISSE, K.: Fragen aus der Praxis: Diabeteshäufigkeit bei Kindern gesunder Ehepartner mit je einem an Diabetes mellitus manifest erkrankten Geschwister. Dtsch.med.Wschr. 89, 1406 (1964)

59) PANNHORST, R.: Geopathologische Studie zur raumbegrenzten Verbreitung und zur Vererbung des Diabetes mellitus. Z. menschl. Vererb.- und Konstitutionslehre 25, 461 (1941)

60) PAVEL, J.: Etiologie acquise et héréditaire du diabète sucré. La Diabète (Paris) No. 2 (1957)

61) PAVEL, J.: Über die Statistik des Diabetes mellitus. Münch.med.Wschr. 1o2, 1465-1472 (196o)

62) PENROSE, L.S. and E.H. WATSON: A sexlinked tendency in familial diabetes. Zitiert in KRIES, I.von: Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus. Z.menschl. Vererb.- und Konstitutions-Lehre 31, 4o6 (1953)

63) PFEIFFER, K.H., K.J. FUCHS, W. MICHEL, H.K. FOERDER: Die Wirkung intravenös und oral verabreichten N 1-sulfanilyl-N 2 - n - butylcarbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Ärztl.Wschr. 12, 266-267 (1957).

64) PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, R. ZIEGLER: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glukose. Die Dynamik der Insulinrekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetes nach wiederholter Belastung mit Glukose, Sulfonylharnstoffen und menschlichen Wachstumshormonen. Ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes. Klin.Wschr. 415 (1961)

65) PFEIFFER, E.F.: 22. Tagung Dtsch.Ges.f. Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten. Wiesbaden 1964 (im Druck)

66) PFEIFFER, E.F.: Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion, Paris 1964, p. 87

67) PFEIFFER, E.F.: Vortrag Symp. Nr. 7: Pathogenesis of Diabetes mellitus, in: V. Congr. Internat. Diab. Fed., Toronto 1964 (im Druck)

68) PFEIFFER, E.F. und R. ZIEGLER: Der Status praediabeticus. Originalarbeit: Triangel Band 7, Nr. 1 (1965) der SANDOZ AG Basel

69) PFEIFFER, E.F.: Anerkannte diabetogene Hormone und Zuckerkrankheit des Menschen. Dtsch.med.Wschr. 9o, 855-863 (1965)

70) PFEIFFER, E.F.: Die heutige Auffassung von der Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus. Dtsch.Ärzteblatt 2/9.1.1965

71) POST, R.H.: An approach to the question, does all diabetes depend upon a single genetic locus? Diabetes, The Journ. of the Americ. Diab. Assoc., Inc., Vol.11, Nr. 1, 56-65 (1962)

72) POTE, W.W.H. und R. BROWN: Experience with intravenous Tolbutamide response tests in individuals with a familary history of diabetes. Diabetes, The Journ. of the Americ. Diab. Assoc. Inc., Vol. 11, Nr. 1 65-72 (1962)

73) RENOLD, A.E. und J. STEINKE: Fortschritte der Diabetes-Forschung, Stuttgart 1963

74) SCHADE, H.: Bemerkungen über "unregelmäßige Dominanz" am Beispiel des Diabetes mellitus. Medizinische 595 (1956)

75) SCHALL, H.: Nahrungsmitteltabelle zur Aufstellung und Berechnung von Diätverordnungen für Krankenhaus, Sanatorium und Praxis. J.A.Barth-Verlag Leipzig, 16. Aufl. 1962

76) SCHENCK, E.G. und C.H. MELLINGHOFF: Der Diabetes mellitus als Volkskrankheit und seine Beziehung zur Ernährung. Dr. Dietrich Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1960

77) SCHLIACK, V.: Untersuchungen über die reelle Diabeteshäufigkeit. Zschr. inn. Med. 7, 1049 (1952)

78) SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin.Wschr. 39, 1244 (1961)

79) SELYE, H.: The physiology and pathology of exposure to stress: a treatise based on the concepts of the general adaption syndrome and the diseases of adaption. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal Canada (1950)

80) SHARP, C.L.: Diabetes survey in Bedford 1962, Section of Epidemiology and Preventive Medicine Vol. 57 (1964)

81) STEINBERG, A.G.: Heredity in Diabetes mellitus. Diabetes 10, 269 (1961)

82) STEINBERG, A.G. and R.M. WILDER: A study of the genetics of Diabetes mellitus. Americ. J. Human Genet. 4, 113 (1952)

83) STEINER, F.: Diabetes mellitus und Erbanlage. Die Erkennungswahrscheinlichkeit für die Kinder von Zuckerkranken. Dtsch.Arch.klin.Med. 182, 231 (1958)

84) STEINKE, J., J.R. CAMERINI, A. MARBLE, A.E. RENOLD: Elevated levels of serum insulin-like activity (ILA) as measured with adipose tissue in early untreated diabetes and prediabetes. Metabolism 10, 707 (1961)

85) STEINKE, J., J.S. SOELDNER, R.A. CAMERINI-DAVALOS, A.E. RENOLD: Studies on serum insulin-like activity (ILA) in prediabetic an early overt diabetes. Diabetes, N.Y. 12, 502 (1963)

86) TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N.W.: Allgemeine Erscheinungen der Gen-Manifestierung. Handbuch der Erbbiologie des Menschen I, S. 41. Julius-Springer-Verlag Berlin 194o

87) UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. Urban und Schwarzenberg-Verlag Berlin-Wien 1925. S. 272. - Der Diabetes in Beziehung zur Umwelt und Trauma. Klin. Wschr. 5, 1931

88) UMBER, F. und M. ROSENBERG: Gibt es einen traumatischen Diabetes? Klin.Wschr. 5 (1927)

89) UNGER, R.H. and L.L. MADISON: Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild nondiabetic subjects. J.clin. Invest. 37, 627 (1958)

A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Diabetes 7, 455 (1958)

The intravenous response test in the diagnostic of mild diabetes mellitus. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 667 (1959)

90) VEIL, W.H. und A. STURM: Die Pathologie des Stammhirns. 2. Aufl. S 97 ff. Gustav Fischer Verlag Jena 1946

91) VELDE, G.: Die Begutachtung des Diabetes: In: Renten- und Invaliditäts-Begutachtungen S. 2o ff. Joh.Ambr.Barth-Verlag Leipzig 1954.

92) VERSCHUER, O. Frhr.von: Rezessiver oder dominanter Erbgang des Diabetes mellitus? Erbarzt 1o, 67 (1942)

93) WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Seite 126 ff. Ferd.Enke-Verlag Stuttgart 1936

94) WHITE, P. and G. PINCUS: Heredity in Diabetes mellitus. in JOSLIN, E.P.: The treatment of diabetes mellitus. 8. Aufl. Lea & Febiger, Philadelphia 1946

95) WHITE, P. and G. PINCUS: siehe 9o

96) WILKERSON, H.L. and L.P. KRALL: Diabetes in an New England Town. A study of 3516 persons in Oxford, Mass.- J.Americ.Med. Assoc. 135, 2o9 (1947)

97) WOODYATT, R.T. and M. SPEITZ: Anticipation in the inheritance of diabetes. J.Americ.Med.Assoc. 12o, 6o2 (1942).

I. LEBENSLAUF

Am 23. September 1923 wurde ich in Fürth/Bay. als einziges Kind der Fabrikanteneheleute Fritz und Anna Walther geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule absolvierte ich 8 Jahre die Oberrealschule in Fürth/Bay., die ich im Jahre 1941 mit dem Abitur abschloss.

Nach vierteljähriger Arbeitsdienst-Zeit 1941/42 wurde ich im Jahre 1942 Soldat, anfänglich bei der Infanterie (Russlandfeldzug), später im Sanitätsdienst (Truppen-Sanitäts-Dienst, Kriegs- und Heimat-Lazarett). 1945 wurde ich aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft entlassen.

Nach einer schweren Verwundung im Russlandfeldzug begann ich 1943 mit dem Medizin-Studium an der Militärärztlichen Akademie Berlin (Universität Berlin und Posen), konnte aber nur 2 Semester studieren, da ich 1944/45 wieder im Truppen-Sanitätsdienst eingesetzt wurde.

Nach Kriegsende war ich zunächst 1 1/2 Jahre am Städtischen Krankenhaus Fürth/Bay. bei Herrn Professor Dr. Henning tätig. 1946 konnte ich das Medizin-Studium an der Universität Erlangen fortsetzen, bestand nach dem 5. Semester das Physikum und legte nach dem lo. Semester das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen mit der Note "gut" ab. Die Bestallung als Arzt wurde am 23.2.1951 durch das Bayerische Staatsministerium des Innern erteilt.

Anschließend war ich 1 Jahr als Medizinal-Assistent am Städtischen Krankenhaus Fürth/Bay. (Chefarzt Prof.Dr. Henning) sowie 1/2 Jahr an der Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Erlangen (Chefarzt Prof.Dr. Hasselmann) tätig. Die damals begonnene Doktorarbeit über die Serodiagnose

/102

der Lues konnte ich leider nicht zum Abschluß bringen, da ich aus familiären und finanziellen Gründen meinen Beruf als Arzt aufgeben mußte.

Im Jahre 1954 trat ich in das Geschäft meiner Eltern ein. Nach dem Tode meines Vaters 1956 war ich persönlich haftender Gesellschafter der Firma Fritz Walther K.G., Werkstätten für Feinmechanik und Optik, bis ich mich 1964 dazu entschloss, diesen Betrieb zu verpachten und eine Tätigkeit zu übernehmen, in welcher ich meine medizinischen Kenntnisse verwerten kann.

Am 1.2.1964 trat ich in die Firma C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim am Rhein ein und bin dort als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Pharmazeutische Spezialitäten (Präparate-Medizin) tätig.

Seit dem Jahre 1944 bin ich verheiratet. Meine beiden Töchter sind 21 und 22 Jahre alt.

Die vorliegende Dissertation wurde im April 1964 begonnen.